

*DER EINFLUSS VON HÄMOSTASE UND IMMUNSYSTEM
AUF TUMORWACHSTUM UND METASTASIERUNG*

Peter W. WEISSGERBER

1981
—

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenkranke der Universität München
- Poliklinik Innenstadt -
Direktor: Prof. Dr. H. H. Naumann

DER EINFLUSS VON HÄMOSTASE UND IMMUNSYSTEM

AUF TUMORWACHSTUM UND METASTASIERUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter W. Weissgerber

München 1981

2.3	Heparin und Endothel	21
2.4	Heparin und vaskuläres System	21
2.5	Heparin und Tumorpenetration	23
3.	<u>Die exsudative und reparative Wundheilungsphase während der Tumorpenetration</u>	23
4.	<u>Der passive Transport von Tumorzellen in der Blutbahn</u>	24
4.1	Veränderungen der Blutzusammensetzung bedingt durch die Anwesenheit von malignen Zellen im intravasculären Kompartiment	25
4.2	Granulocyten als erste Verteidigungslinie gegen Tumorzellen	27
4.2.1	Leukocytose ohne Linksverschiebung	28
4.2.2	Granulocytopenie	30
4.2.3	Zusammenhang zwischen Granulocyten und Gerinnungssystem	30
4.2.4	Wirkung von Aggregationshemmern auf die Granulocyten	31
4.2.5	Granulocyten und Komplementsystem	33
4.2.6	Heparin und Komplementsystem	33
4.3	Makrophagen als zweite Verteidigungslinie	35
4.3.1	Makrophagen und Tumore	37
4.3.2	RES und Gerinnungssystem	37
4.3.3	Heparin und RES	38
4.4	Lymphocyten als dritte Verteidigungslinie	38
4.4.1	T-Lymphocyten und Tumorantigene	41
4.4.2	B-Lymphocyten	45
4.4.3	Aggregationshemmer und Lymphocyten	47

4.5	Thrombocyten	49
4.5.1	Thrombocytopenien	50
4.5.2	Thrombocytopathien	51
4.5.3	Thrombocytose	51
4.5.4	Thrombocyten und Tumorzellen im intra- vasalen Kompartiment	52
4.5.5	Thrombocytenadhärate und adsorbierte Immunkomplexe und -globuline an Tumor- zellen	54
4.6	Blutgerinnung	56
4.6.1	Tumorzellen und Gerinnungssystem	56
4.6.2	Thrombocyten und Gerinnungssystem (primäre Hämostase)	56
4.6.3	Fibrinogenumwandlung (sekundäre Hämo- stase)	58
4.6.4	Heparin und Gerinnungssystem	60
4.6.5	Cumarine und Gerinnungssystem	63
5.	<u>Arretierung von zirkulierenden Tumor- zellen</u>	65
5.1	Veränderungen während der Arretierungs- phase	67
5.2	DIC und Hyperfibrinolyse	67
5.3	Andere Faktoren, die die Arretierungs- phase beeinflussen	69
5.4	Hämolytische Anämie	69
5.5	Verbrauchskoagulopathie bei Malignomen	71
5.6	Medikamentöse Prophylaxe einer DIC mit Heparin	74
5.7	Arretierung von Tumorzellemboli in den Lungengefäßen	74
5.8	Die Eigenschaften des Endothels am Orte der Arretierung	75

5.9	Leukocyten und Endothelläsionen am Ort der Arretierung	75
5.10	Die Wirkung von Aggregationshemmern auf die Pilot-Leukocyten	75
5.11	Heparinwirkung auf die Oberfläche von Endothelzellen, Tumorzellen u.s.w.	76
6.	<u>Die Penetration von Tumorzellen in das perivaskuläre Gewebe</u>	76
6.1	Die Funktion der Lymphocyten nach der Penetration	77
6.2	Die Wirkung von Aggregationshemmern auf perivaskuläre Lymphocyten	77
6.3	Die Bedeutung von Fibrin während der extravaskulären Tumorausbreitung	78
7.	<u>Metastasierung</u>	79
7.1	Die Wirkung von Heparin auf die Metastasierung	79
7.2	Die Wirkung von Phenoprocoumon und Warfarin auf die Metastasierung	79
7.3	Die Wirkung von Aggregationshemmern auf die Metastasierung	80
	<u>Zusammenfassung</u>	89
	<u>Literaturverzeichnis</u>	93
	<u>Lebenslauf</u>	121

EINFÜHRUNG

Große Fortschritte wurden erzielt in der onkologischen Chirurgie, in der Radiotherapie maligner Tumore und mit verschiedenen Chemotherapieprogrammen. Sie haben den Krankheitsverlauf von Krebspatienten wesentlich verbessert. Die Frühdiagnose und die Unterstützungsmaßnahmen während der Behandlung und Nachbehandlung sind zur Zeit eines der wichtigsten Probleme der Tumorforschung. Morbidität und Mortalitätsrate sind in vielen Fällen weniger abhängig von der Primärkrankheit als von den überwiegenden Sekundärkomplikationen während und nach der Therapie, wie z.B. Kachexie, Kreislaufversagen, Infektionen, Organinvasion durch maligne Zellen, Immobilisation, Behandlung mit Diuretika und Cortison sowie Thromboembolien und Hämorrhagien. Man darf nicht außer Acht lassen, daß manche dieser Komplikationen auch vom Alter des Patienten bestimmt werden, wie z.B. Elastizitätsverlust der Gefäßwände und veränderte Proteinzusammensetzung des Plasmas.

AMBRUS und AMBRUS (1976) und GASTPAR (1976) konnten zeigen, daß eine Korrelation zwischen sekundären Komplikationen und dem Vorhandensein von Thromboembolien besteht (Tab. 1 - 6). Vor allem bei metastasierenden Malignomen besteht eine von Sitz des

Primärtumors, der Lokalisation der Metastasen sowie dem Lebensalter der tumorbefallenen Patienten mit-abhängige Thromboemboliefrequenz, die auch in den pathologischen-anatomischen Statistiken von POHL (1962), THIES (1964), MAYER (1968) und KRZYWANEK (1979) zum Ausdruck kommt. Inwieweit Mikrothrombosen oder -embolien bei der Entstehung von Mikro-metastasen eine Rolle spielen, ist zur Zeit noch nicht völlig geklärt.

Vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher überwiegend mit der Dissemination von Tumorzellen -aus-genommen sind alle Haemoblastosen -und der direkten oder indirekten Beeinflussung der Metastasierung durch Blutgerinnungsfaktoren. Es ist daher ange-bracht, eine kurze Erläuterung zur Aetiologie dieser Thrombosen zu geben. Die Entstehung von Thrombosen ist von drei unspezifischen Hauptfak-toren abhängig (Tab.7), die die Krebs thrombosen und/oder Krebs embolien bis hin zur disseminierten intravasculären Koagulation (DIC) mit konsekutiver Hyperfibrinolyse beeinflussen (RASCHE und DIETRICH 1977). Eine DIC kann sich als Minushämostasieopathie (MARX 1976) bzw. Verbrauchskoagulopathie oder als Plushämostasieopathie bzw. Thrombose klinisch mani-festieren, aber auch - häufiger - hämatisch be-grenzt bleiben (MARX 1976). Da es sich dabei um dynamisch ablaufende Verbrauchs- und Hyperkompensa-tionsmechanismen handelt, wird es nicht immer ge-lingen eine Hyperkoagulabilität bei Malignomen bei einmaliger Laboruntersuchung nachzuweisen.

Tabelle 1 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Occurance of thrombo-embolic episodes by site of cancer: Expectations calculated from rates for RPMI non-cancer series.

Diagnosis	No. of patients	No. of thrombo-embolic episodes		P
		observed	expected	
Ca. of stomach	155	38	12.0	< 0.01
Ca. of intestinal tract	399	51	31.1	< 0.01
Ca. of pancreas	28	16	2.9	< 0.01
Ca. of biliary system	29	7	2.4	< 0.01
Other and unclassified g.-i. Ca.	82	14	8.0	< 0.01
Ca. of lung	362	64	26.4	< 0.01
Ca. of prostate	171	19	13.0	N.S.
All sites	1226	209	95.8	< 0.01

Tabelle 2 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Prostatic cancer. TE = thrombo-embolic episodes, ITE/1000 = incidence of TE per 1000 months of observation.

Age	Total No. cases	Clinical TE		No. autopsies	TE by autopsy No.	ITE/1000
		No.	%			
< 40	0	0	0	0	0	0
40-50	6	0	0	2	2	0
50-60	25	2	8	6	3	9
60-70	62	7	11.3	6	1	4.5
> 70	78	3	3.8	6	1	1.5
Total or mean	171	12	4.6	20	7	3

Tabelle 3 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Cancer of the pancreas. TE = thrombo-embolic episodes. ITE/1000 = incidence of TE per 1000 months of observation.

Age	Total No. of cases	Clinical TE No.	No. autopsies	TE by autopsy	ITE/1000
< 40	2	2	2	2	1500
40-50	3	0	2	0	0
50-60	7	0	4	0	0
60-70	9	2	7	5	100
> 70	7	3	4	2	110
Total or mean	28	7	19	9	342

Tabelle 4 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Lung cancer. TE = thrombo-embolic episodes. ITE/1000 = incidence of TE per 1000 months of observation.

Age	Total No. cases	Clinical TE No.	%	No. autopsies	TE by autopsy No.	%	ITE/1000
< 40	9	0	0	5	2	4	55.5
40-50	33	6	18	18	8	44	68
50-60	113	10	8.9	40	8	20	36
60-70	145	9	6.2	47	8	17	12.5
> 70	62	3	4.8	26	10	38	35
Total or mean	362	28	4.2	136	36	24.6	41.4

Tabelle 5 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Recurrent thrombo-embolism.								
Age	Site of carcinoma						Controls	Pan- creatitis
	Biliary tract	Pancreas	Stomach	Intestines	Lung	Prostate		
Total No.	29	28	155	399	362	171	800	11
< 40	0	2	0	0	0	0	0	0
40—50	0	0	0	0	0	0	0	0
50—60	0	0	0	0	2	1	0	0
60—70	0	1	1	0	4	4	4	0
> 70	1	1	1	3	1	0	2	0
Total	1	4	2	3	10	5	6	0
% of cases	3.4%	10.8%	1.3%	0.7%	2.8%	2.9%	0.8%	0

Tabelle 6 (aus AMBRUS + AMBRUS 1976)

Thrombo-embolic episodes as original reasons for seeking medical help in cancer patients.
Total number of patients 1198.

Age	Site of carcinoma					
	Pancreas	Biliary tract	Stomach	Intestines	Lungs	Prostate
< 40	1	0	0	1	0	0
40—50	0	0	0	0	0	0
50—60	0	0	0	0	2	1
60—70	0	0	1	0	1	0
> 70	0	0	2	0	0	0
Total	1	0	3	1	3	1

Tabelle 7

Die drei Hauptfaktoren der Thromboseentstehung

I. Veränderung der Gefäßwand

- A) Direkte Intimaschäden:
 - a) Tumorpenetration
 - b) Biopsien von Tumoren mit erhöhter Vaskularisation
 - c) Mikrozirkulationsstörungen
- B) Elastizitätsverlust
 - a) Alter des Patienten
 - b) Stoffwechselstörungen
- C) Endothelschädigung während der Tumorpenetration
- D) Entzündung der Intima
 - a) Abwehrschwäche
 - b) Endotoxine
 - c) Immunologische Phänomene

II. Veränderung der Haemodynamik

- A) Herabgesetzte Herzkraft
- B) Hypovolämie - Exsikkose
- C) Viskositätsveränderungen
 - a) Zellverschiebung
 - b) Proteinverschiebung

III. Veränderung der Blutzusammensetzung

- A) Ansäuerung des Blutes,
wodurch die Plättchenladungen so verändert werden, daß es zu Agglutinationen kommt
- B) Vermehrung oder Verminderung der Blutzellen
 - a) Thrombocyten
 - b) Erythrocyten
 - c) Leukocyten
 - d) Lymphocyten
- C) Konzentration von Fibrinogen im intravasalen Kompartiment
- D) Konzentration von Plasminogen im intravasalen Kompartiment
- E) Aktivierung von Gerinnungsfaktoren im intravasalen Kompartiment

1. TUMORWACHSTUM

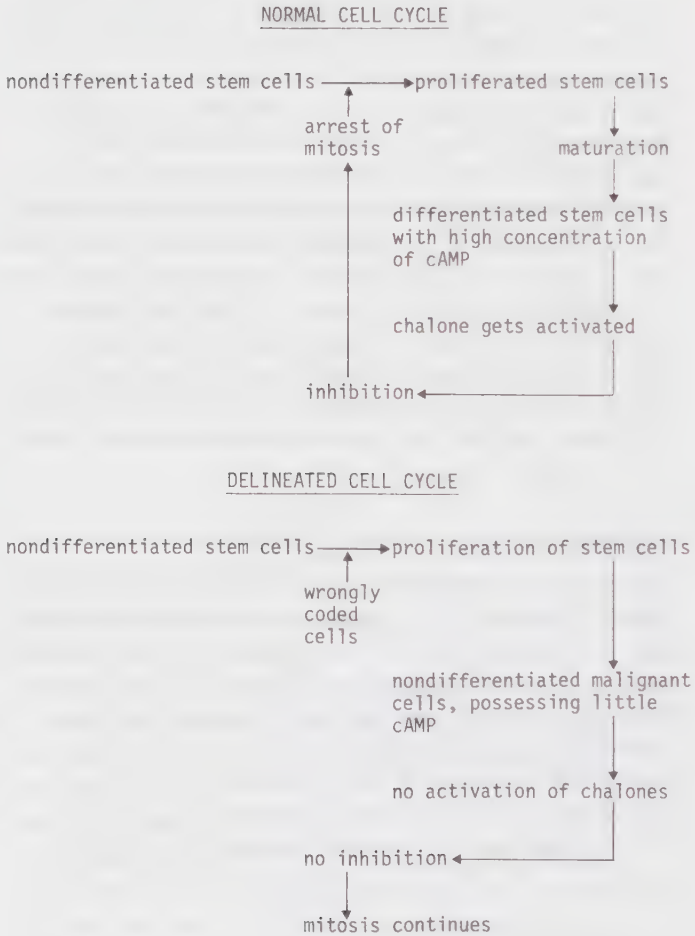
1.1 Tumorproliferation

Genetische Studien mit markiertem Thymidin an Tumorzellen zeigten, daß Wachstumsperiode und Regenerationszeit von Tumorzellen kürzer ist als die von normalen Zellen (MAURER 1973, STEEL 1973, WAGNER 1970). Diese Analysen gaben aber nicht genügend Informationen über die Massenzunahme von malignen Zellen. Experimente, die die Frage der Massenzunahme beantworten konnten, wurden leider nur an leukämischen Zellen durchgeführt (FLIEDNER und HOEZLER 1972, GAVOSTO 1973). Beide konnten zeigen, daß während der normalen Stammzellproliferation eine Periode des Steady State zwischen der cytogenetischen Proliferation und Differenzierung bestand. Dieses Steady State wird durch Substanzen aufrecht erhalten, die man als Chalone bezeichnet und eine Mitosehemmung ausüben (s. Abb.1 für weitere Erläuterungen).

1.1.1 Chalone und das cyclische AMP

Chalone sind befähigt, jede weitere Zellteilung normaler Stammzellen zu hemmen. Der Mechanismus ist in Abb. 1 dargestellt. In weiteren in vitro Experimenten konnte gezeigt werden, daß Chalone allein keinen direkten Einfluß auf normale Stammzellen haben, sondern daß eine Zwischensubstanz, bekannt als cyclisches AMP, notwendig ist (IVERSEN 1969). Man hat außerdem beobachtet, daß eine gewisse Konzentrationsschwelle an cAMP für die Transformierung von Zellen notwendig ist. So konnte Sheppard 1973 zeigen, daß

Abb. 1 (modifiziert nach IVERSEN 1969)



transformierte Zellen eine niedrigere Konzentration von cAMP haben als die entsprechenden Normalzellen. In weiteren Experimenten von COOPER und SMITH (1973), KELLER (1972), RYAN et al. (1968) und GERICKE und CHANDRA (1969) konnte gezeigt werden, daß in verschiedenen Tumorkulturen, denen cAMP zugesetzt wurde, eine Proliferationshemmung der Tumorzellen resultierte. RYAN und HEIDRICK (1974) konnten sogar eine Korrelation zwischen cAMP-Konzentration maligner und transformierter Zellen und ihrer Phosphodiesterase- bzw. Adenylcyklase-Aktivität nachweisen.

1.1.2 Der Einfluß von Aggregationshemmern auf die Proliferationsphase von Tumoren

Es ist bekannt, daß die Chemo- und die Radiotherapie ihre Wirkung vorwiegend während der Proliferationsphase eines Tumors ausüben. Der Einfluß der Aggregationshemmer auf diese Phase ist noch wenig erforscht. Untersuchungen von PICHARD et al. (1972), ROZENBERG und WALKER (1973), STEVENOVICH und OZAWA (1973) und HAYASHI (1974) demonstrierten, daß diese Substanzen als Inhibitoren des Enzyms Phosphodiesterase (PDE) wirken. Durch die Hemmung dieses Enzyms wird ein Anstieg von cAMP in den Thrombozyten induziert (AMER und MAYOL 1973). Hierdurch wird die Freisetzungsreaktion und konsekutiv die Aggregation der Thrombozyten gehemmt.

Das cAMP hat aber nicht nur einen wesentlichen Einfluß auf die Integrität der Plättchen, sondern scheint auch über die Chalone eine Mitosearretierung zu steuern (IVERSEN 1969). Man könnte daher vermuten, daß in Anwesenheit von Aggregationshemmern der intrazelluläre cAMP-Pool soweit stabilisiert wird, daß eine

Proliferationshemmung der Tumorzellen resultiert. Es spricht somit einiges dafür, daß als PDE-Inhibitoren wirkende Aggregationshemmer, wie z.B. Dipyridamol, RA 233, Pentoxiphyllin und Bencyclan auch einen direkten Einfluß auf den cAMP-Umsatz der Tumorzellen ausüben können. Es wäre daher zu diskutieren, diese Aggregationshemmer als Unterstützungsmaßnahmen einzusetzen, z.B. nach Tumorbiopsien, Tumoroperationen und der Einschmelzung von Tumorzellen durch Radio- und Chemotherapie. Man könnte dadurch vielleicht verhindern, daß disseminierte Tumorzellen Mikrometastasen im intravaskulären Kompartiment absiedeln. Weitere, unveröffentlichte Untersuchungen von YOUNG deuten ebenfalls in diese Richtung. Er konnte zeigen, daß der Einbau von ^3H -Thymidin in menschlichen Leukämiezellen durch Applikation von RA 233 gehemmt werden kann (GASTPAR 1979).

1.1.3 Der Einfluß von Heparin auf die Proliferationsphase der Tumoren

Manche Experimente konnten zeigen, daß Heparin die Mitose von Tumorzellen inhibieren kann (GASTPAR 1964, MILLAR und KETCHAM 1974, REGELSON 1974). In anderen Versuchen von HAGMAR und BOERYD (1969), KOIKE (1964) und WESSLER (1975) konnte hingegen kein Einfluß von Heparin auf die Tumorzellproliferation nachgewiesen werden.

1.1.4 Der Einfluß von Warfarin auf die Proliferationsphase der Tumoren

WOOD et al. 1956 konnten zeigen, daß Warfarin einen wachstumshemmenden Einfluß auf Tumorzellen ausübt. In weiteren Untersuchungen, besonders in Experimenten

mit V-2 Karzinosarkomzellen konnte eine signifikante, selektive und persistierende Hemmung der Lokomotion dieser Zellen unter Warfarintherapie nachgewiesen werden (RYAN et al. 1969, THORNES et al. 1968, WOOD et al. 1971).

1.2 Tumor-Wirt-Interaktion

Unter diesem Begriff subsummiert man die Auseinandersetzung zwischen Tumor und Wirt, wie sie vorwiegend bei malignen Prozessen beobachtet wird, wobei das Ausmaß der klinischen Manifestation mit deren Stärke korreliert. Zwar kommt es sowohl bei malignen als auch bei benignen Tumoren am Anfang der Proliferationsphase zu einer Störung des Gleichgewichts des umgebenden Gewebes bzw. des Strukturmaterials. Maligne Tumoren gehen aber noch einen Schritt weiter, da sie meist nicht abgekapselt sind und so alsbald in das intravasculäre und lymphatische System penetrieren. Diese Migration wird später noch in Detail besprochen.

1.2.1 Das peritumorale Gewebe und sein Strukturmaterial

Das peritumorale Gewebe besteht vorwiegend aus Bindegewebe, also aus verschiedenen Strukturmaterialien, wie Mucopolysacchariden und Kollagen. Die Funktion dieses Materials ist es, die normale Gewebsarchitektur des Wirtes aufrechtzuerhalten. Es hat weiter die Aufgabe, die Abstände zwischen den Wirtszellen, die mechanische Stabilisierung und den Diffusionsgradienten von Stoffwechselprodukten der Zellen zu gewährleisten. Diese Funktionen sind während der Tumorphiliferation gestört. In Experimenten von MAZZUCCO (1974) an Mäusen konnte demonstriert werden, daß eine Proportionalität zwischen Kollagenrückgang und der Geschwindigkeit der Tumorphiliferation bestand. Es ist aber zur Zeit noch nicht bekannt, ob dieser Abbau von Kollagen durch die Freisetzung von Kollagenasen aus proliferierenden Tumoren oder einfach durch eine mechanische Verdrängung von Kollagen bedingt ist. LIOTTA et al. (1979) konnten jedenfalls nachweisen, daß metastasierende Tumorzellen eine spezifische Collagenase für das Typ IV-Collagen der Basalmembran sezernieren.

1.2.2 Strukturmaterial des Wirtes als Leitschiene für die Krebszellen

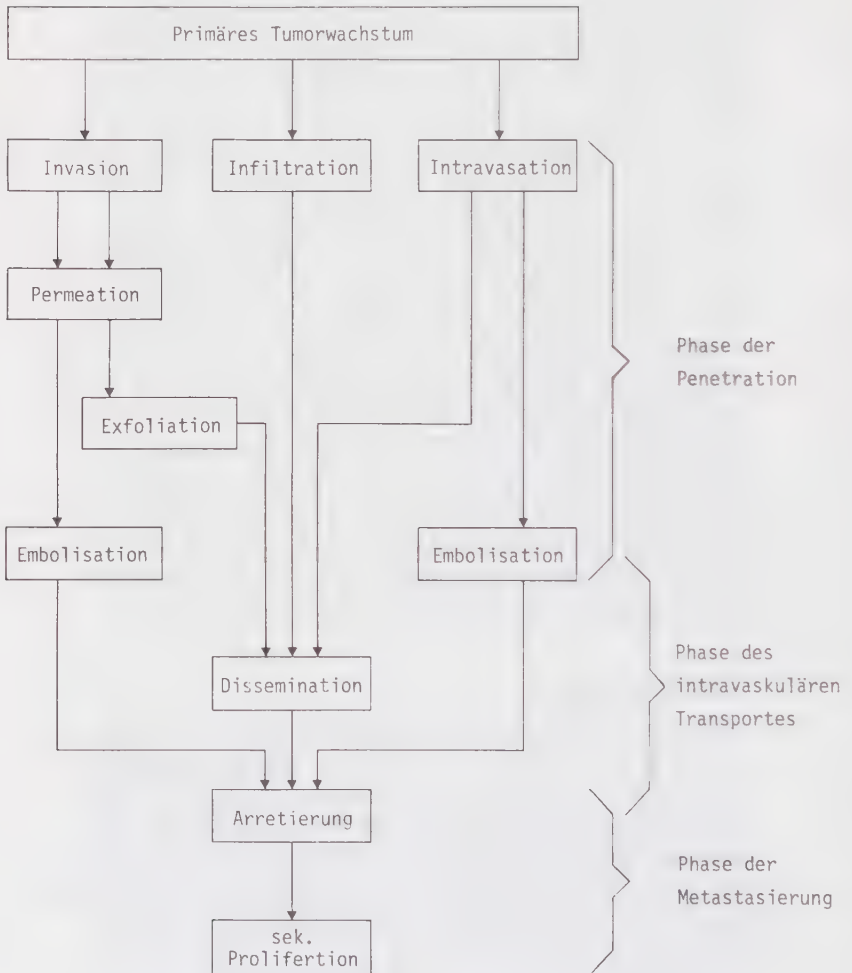
Die Tumorzellen benutzen das Strukturmaterial des Wirtes als Leitschiene für ihr eignes Wachstum. Außerdem versuchen die Tumorzellen ihren Verbrauch an Nährsubstanzen durch Diffusion aus dem Struktur-

material des umgebenden Gewebes zu decken. Die Konsequenz für das Wirtsgewebe ist zunehmende Kachexie bis zu totalem Untergang. Durch den Untergang der lokalen Wirtszellen wird der Widerstand gegen das Tumorstadium verringert und eventuell eine Acidose in der Mikrozirkulation induziert bzw. eine schon vorhandene Acidose verstärkt. Tumorzellen üben aber nicht nur eine physikalische oder chemische Wirkung auf das umgebende Strukturmaterial aus, sondern sind auch in der Lage, eine Substanz freizusetzen, die eine direkte Auflösung des Strukturmaterials bewirkt. FOLKMAN bewies 1974, daß eine Substanz, bekannt als Angiogenesefaktor, für eine totale Auflösung des Strukturmaterials des Wirtes verantwortlich ist. Manche Untersuchungen zeigten auch, daß aus bösartigen Tumorzellen Enzyme austreten, wie z.B. Proteasen und Peptidasen vom Typ Kathepsin und der Kollagenasen, die die normale Struktur des Wirtes schädigen und damit die Penetration begünstigen (SYLVEN 1967a / 1967b, DRESDEN et al. 1972, STRAUCH und KEIDITSCH 1972, POOLE 1973, LIOTTA et al. 1979).

1.3 Tumorpenetration

Alle oben genannten Punkte begünstigen nicht nur die weitere Proliferation eines Tumors sondern beeinflussen auch seine weitere Penetration in das lymphatische und/oder in das Blutgefäßsystem. Man diskutiert zur Zeit drei verschiedene Penetrationsmechanismen: Invasion, Infiltration und Intravasation (Abb. 2). Hierbei spielt es keine Rolle, ob die Tumorzellen primär auf dem Lymphweg oder dem Blutweg verschleppt werden, da die Lymphknoten kein

Abb. 2 Schema der Metastasierung
(aus STRÄULI 1976)



wirkungsvolles Passagehindernis für sie darstellen (FISHER und FISHER 1966). Die Lymphknoten dienen nur als Verteiler von Tumorzellen und wirken als Reservoir. (MITTERMAYER und SANDRITTER 1968). Die Tumorzellen, die im Lymphsystem vorhanden sind, gelangen von den Lymphbahnen über den Ductus thoracicus und Angulus venosus in die Blutbahn. Außerdem bestehen im trägen Strom des Ductus thoracicus günstige Bedingungen für die Anlagerung und Organisation von thrombotischem Material (SCHMIDT 1903).

1.3.1 Invasion des Tumors in das Blutsystem

Diese Art der Penetration ist bedingt durch eine Verringerung der Festigkeit der Gewebsarchitektur des Wirtes, wie sie unter Abschnitt 1.2.1 besprochen wurde. Durch die Verminderung der strukturellen und/oder chemischen Substanzen des Wirtes wird auch der Verbund der verschiedenen Wirtszellen betroffen. Die Konsequenz ist, daß es zu einer Erweiterung der intrazellulären Zwischenräume oder zu einer totalen Auflösung des Zellverbundes kommt. Hierdurch wird nicht nur ihr intrazellulärer Verbund, sondern auch die weitere Proliferation von malignen Zellen begünstigt. Durch das Vorhandensein von erweiterten Gaps und die gleichzeitige physikalische Drucksteigerung, die die malignen Zellen während ihrer Massenproliferation ausüben, können die Tumorzellen günstiger in das Blut bzw. Lymphsystem eingeschleust werden. Wenn es im Laufe der Zeit noch zu weiterem Gewebsverlust auf Seiten des Wirtes kommt, können ganze Verbände von malignen Zellen und eventuell auch lösliche Strukturmaterialien des Wirtes, wie z.B. Kollagen, aus dem extravasculären System austreten. Die Freisetzung dieser Substanzen in das Blutsystem kann verantwortlich sein für die Propagierung oder gar Entstehung von Krebsthromben.

1.3.2 Infiltration von Tumorzellen

Dieser Mechanismus ist bedingt durch die Bewegungsfähigkeit (Locomotion) der Tumorzellen. Experimente von WOOD et al. 1958 zeigten, daß eine gewisse Korrelation zwischen der Beweglichkeit der Leukocyten und der Tumorzellen besteht, die mit einer Infiltration in das intravasculäre System einhergeht. Es bleibt aber die Frage offen, ob die Beweglichkeit von Tumorzellen von chemotaktischen Substanzen abhängt, wie es z.B. bei den Leukocyten der Fall ist oder ob die Tumorzellen Substanzen sezernieren z.B. Enzyme (Kollagenasen, Proteasen, Peptidasen), die das Strukturmaterial des Wirtes so weit lysieren, daß die Tumorzellen besser aus dem extravasculären System emigrieren können. Die zusätzliche Anwesenheit von Histamin in der Blutbahn kann andererseits die interendothelialen Lücken so weit öffnen, daß die Tumorzellen mühelos durchtreten können.

1.3.3 Intravasation

Der wesentliche Faktor der hierbei eine Rolle spielt, ist eine schon vorhandene Vasopathie, die durch verschiedene Ursachen ausgelöst werden kann, aber mit dem primären Prozeß nicht in Zusammenhang steht (Tab. 8). Diese Veränderungen können den Übertritt der Tumorzellen in das intravasculäre Kompartiment begünstigen. Außerdem sind sie in der Lage einen Krebsthrombus zu fördern.

Tabelle 8

Ursachen von Vasopathien

Veränderungen der Gefäßpermeabilität und -fragilität
bedingt durch

- a) Erbeinflüsse
- b) Alter des Patienten
- c) Ernährungsfaktoren
- d) Allgemeine oder lokale Entzündungen
- e) Immunologische Reaktionen
- f) Mikrozirkulationsstörungen
- g) Gerinnungsstörungen

2. DIE BETEILIGUNG DES ENDOTHEL

2.1 Endothelreaktion bedingt durch Tumorpenetration

Die verschiedenen Penetrationsmechanismen, wie sie oben besprochen wurden, können das Endothel des intravaskulären Kompartiments direkt und/oder indirekt beeinflussen. Hierbei können folgende Reaktionen ablaufen:

- I. Veränderung der Endothellücken, bedingt durch die Kontraktion der Endothelzellen.
- II. Direkte Zerstörung des Endothels
 - A. Physikalisch- mechanische Massenverschiebung bedingt durch Tumorphiliferation
 - B. Biochemisch bedingt durch die Freisetzung von Substanzen
 - a) aus Tumorzellen
 - b) bei lokaler Gewebsacidose

2.1.1 Kontraktion des Endothels

Elektromikroskopische Beobachtungen von SHIMAMOTO (1974) mit Kohlenstoffpartikelchen zeigten, daß diese Partikelchen die interzellulären Zwischenräume zwischen den verschiedenen Endothelzellen passieren können. Weitere Beobachtungen unter Zugabe von Bradykinin, Noradrenalin und Serotonin ergaben dann, daß die Endothelzellen sich kontrahieren, wodurch die Zwischenräume sich erweitern. Die Kohlenstoffpartikelchen waren hierdurch in der Lage, die Endothelschranke schneller zu durchwandern. Da allgemein

bekannt ist, daß solche Stoffe (Serotonin, Bradykinin ect.) von Tumoren sezerniert werden, liegt die Vermutung nahe, daß diese Stoffe eine Endothelkontraktion herbeiführen, um ihre eigene Penetration zu begünstigen.

2.1.2 Destruktion des Endothels

Da das Tumorwachstum einen ständigen Druck auf das umgebende Gewebe ausübt und der wachsende Tumor sich mehr und mehr den Gefäßwänden nähert, kommt es zuerst zu einer Kompression und später zu einer direkten Schädigung des Endothels. Da außerdem im umgebenden Wirtsgewebe eine negative Stoffwechsellage mit einer Tendenz zur lokalen Gewebsacidose vorliegt, ist ein weiterer Faktor für die Schädigung des Endothels gegeben. OZAKI konnte 1971 zeigen, daß ein geschädigtes Gewebe - sei es nun physikalisch oder chemisch - durch Reduktion des Sauerstoffangebotes die Emigration von Tumorzellen begünstigt.

2.2 Wirkung von Endothelläsionen auf die Hämostase

Die Wirkung auf die Hämostase und die Reaktionen der verschiedenen Blutzellen werden nachfolgend in ihren Einzelheiten besprochen.

2.2.1 Prostacyclin - Aggregationshemmer der Endothelzellen

Von der Gefäßintima wird eine Substanz, bekannt als Prostacyclin, ein Abbauprodukt des Endoperoxids, synthetisiert und sezerniert. Die Hauptaufgabe dieser Substanz ist es nach derzeitigem Wissen, die Hemmung

der Thrombozytenaggregation und eine Gefäßerweiterung zu bewerkstelligen (GRYGLEWSKI et al. 1978, MONCADA et al. 1978). Dagegen fördert Thromboxan, eine Substanz, die von Thrombozytenaggregaten gebildet wird, eine weitere Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion. Gewinnt Thromboxan die Oberhand über Prostacyclin, entsteht allmählich eine entzündliche Reaktion der Gefäßwand. Die Thrombozyten initiieren und unterhalten nicht nur die entzündliche Reaktion der Gefäßintima, sondern sind auch gleichzeitig für die Proliferation von Endothelzellen verantwortlich (BARNHART und BAECHLER 1978).

2.2.2 Die Wirkung der Endothelläsionen auf das Hämostase System

Die unter Abschnitt 2.1 aufgeführten Läsionen, wobei eine Erweiterung der Gap Junctions stattfindet, verursachen gleichzeitig eine Freilegung der Kollagenfasern der Basalmembran. Man findet aber auch freigelegte Kollagenfasern bei Endothelläsionen, die durch Destruktion verursacht wurden (s. Abschn. 2.1.2). Diese nackten Kollagenfasern üben eine chemotaktische Wirkung auf die Thrombozyten aus, so daß sich in Sekundenschnelle Thrombozyten dieser Endothelläsionen anlagern und gleichzeitig eine primäre Thrombozytenaggregation auslösen. Diese Reaktion wird als primäre Hämostase bezeichnet. Die freien Kollagenfasern aktivieren außerdem Faktor XII, so daß der komplizierte Kaskadenmechanismus der Blutgerinnung ausgelöst wird (NIEWIAROWSKY et al. 1973). Aber auch die geschädigten Endothelzellen können ihrerseits Substanzen freisetzen, die das hämostatische System beeinflussen,

so z.B. Thromboplastin, das wiederum die Blutgerinnung über das Intrinsic System aktiviert. Durch die Sekretion plasminogener Substanzen wird andererseits das fibrinolytische System aktiviert (WEKSLER und NACHMAN 1973). Daraus ergibt sich, daß Endothelläsionen eine Reihe von Reaktionen im Blut induzieren und so die Blutzusammensetzung verändern können (s. Abb. 3).

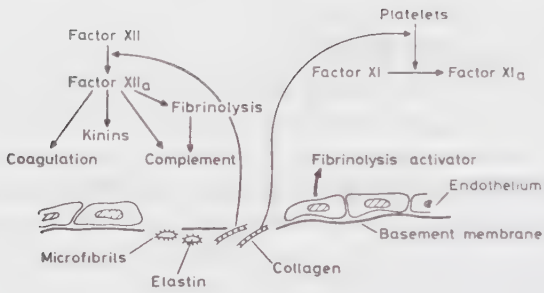
2.3 Heparin und das Endothel

Heparin hat eine starke elektronegative Ladung und ist so im Stande, die zellulären Membranen, Volumina sowie die Mobilität und Stickiness von verschiedenen Zellen zu beeinflussen, wie z.B. Endothelzellen (AMBROSE et al. 1967, NORDLING 1967). So sind nach Ansicht von BARNHART und BAECHLER (1978) die elektro-negativen Attraktionen von Heparin im Stande, die Oberflächen der Endothelzellen so zu beeinflussen, daß eine Abstoßung der Thrombocyten gefördert und so eine Thrombosebildung unterdrückt wird.

2.4 Heparin und das vaskuläre System

Zu erwähnen ist ferner, daß Heparin zusätzlich eine gefäßerweiternde, durchblutungsfördernde und spasmolytische Wirkung auf die Gefäße ausübt (HOHEISEL et al. 1964, STORTI et al. 1955, AHLQUIST 1950, ABRAMSON 1964). Diese Wirkungen beruhen darauf, daß Heparin eine ausgeprägte antagonistische Wirkung auf gefäßaktive und pressorische Substanzen z.B. Katecholamine, Histamine und Serotonin ausübt (KELLER 1957, SCHMID et al. 1958, UNGHVARY et al. 1964).

Abb. 3 (aus MUSTARD 1975)



2.5 Heparin und die Tumorpenetration

Vielleicht bewirkt dieser antagonistische Effekt des Heparins auf pressorische, gefäßaktive Substanzen auch, daß die Kontraktion von Endothelzellen reduziert (2.1.1) und damit die Tumorpenetration erschwert wird. Außerdem kann eine bessere Durchblutung, besonders in der Mikrozirkulation, den Angriff des Immunsurveillance auf die Tumorzellen begünstigen.

3. DIE EXSUDATIVE UND REPARATIVE WUNDHEILUNGSPHASE

WÄHREND DER TUMORPENETRATION

Die Gewebslücken, die während der Tumorpenetration entstehen, werden durch Blut und Fibrin ausgefüllt. In dieser Phase versucht der Wirt nicht nur sich mit den Mikrometastasen auseinander zu setzen sondern auch eine bedingt lokale Wundversorgung aufrechtzuhalten. Nachdem der Wirt diese Phase durchlaufen hat, erfolgt eine lokale Fibroblasten- und Fibrocytenproliferation. Gleichzeitig wachsen lokale Gefäßsprossen in das geschädigte Gebiet ein. Das Einsprossen dieser Gefäße könnte erklären, warum man bei vielen soliden malignen Tumoren bei einer Angiographie eine Gefäßproliferation feststellt. Experimente von CAVALLLO et al. (1972) und WARREN (1968) konnten zeigen, daß die Gefäßsprossung nie vom Tumor sondern immer vom Wirt ausgeht. Die Gefäßneubildung ist für den Tumor

von Vorteil, weil hierdurch dem Wirt Nährsubstrate entzogen werden, die der Tumor für seine weitere Proliferation und Metastasenbildung benötigt. Es muß außerdem betont werden, daß eine echte Vernarbung des Granulationsgewebes nicht stattfindet, da eine ständige Reaktion des Blutes mit dem Tumor stattfindet. Dies wird im Abschnitt 4.0 noch ausführlich besprochen. Es sei noch hinzugefügt, daß durch Tumoroperationen oder auch durch Biopsien bei vaskularisierten Tumoren, eine neue Wunde entsteht, wodurch die Dissemination von Tumorzellen in die Blutbahn begünstigt wird.

Diese Wundheilungsphase kann aber durch allgemeine und lokale Faktoren abgeschwächt werden. Zu den allgemeinen Faktoren gehören das zunehmende Alter, das ein verlangsamtes Wachstum der Fibroblasten und eine verzögerte Kollagenbildung bewirkt. Weitere Faktoren sind etwaige Stoffwechselstörungen, Vitamin C-Mangel, Eiweißmangel (exogen oder endogen bedingt durch das Alter) und Medikamente, wie Antiphlogistika oder Glucocorticoide.

4. DER PASSIVE TRANSPORT VON TUMORZELLEN IN DER BLUTBAHN

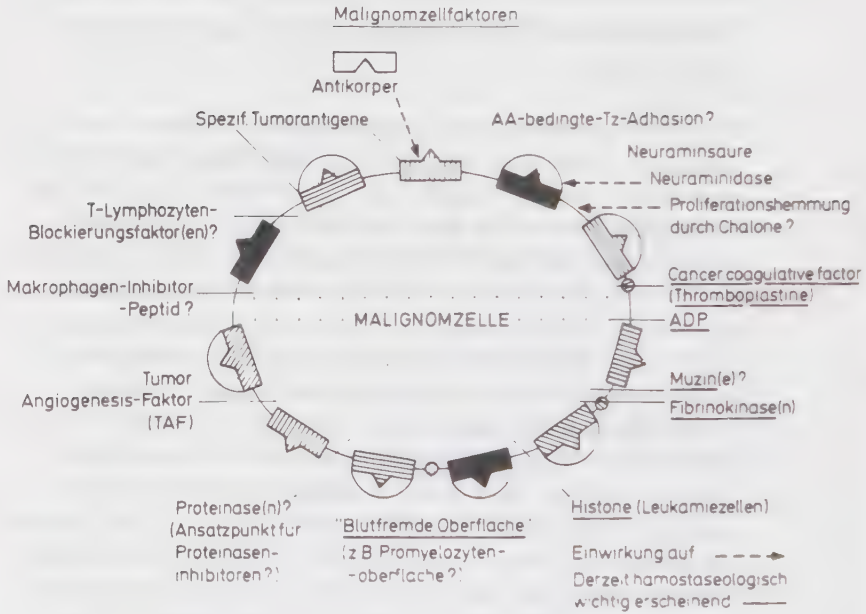
Diese eminent dynamische Phase wurde erst durch die Anwendung der Intravitalmikroskopie und -cinematographie im Tierexperiment einer genaueren Untersuchung zugänglich (WOOD 1958, GASTPAR et al. 1961, ZEIDMAN 1961). Dieser passive Transport wird durch die Flußrate des Blutes, die durch verschiedene Ursachen gestört sein

kann (Tab. 7), die Zusammensetzung des Blutes und dessen Wechselwirkung mit den disseminierten Tumorzellen beeinflusst. Dies wird in den folgenden Abschnitten besprochen.

4.1 Veränderungen der Blutzusammensetzung bedingt durch die Anwesenheit von malignen Zellen im intravasculären Kompartiment

Die meisten zirkulierenden Tumorzellen gehen zugrunde, nur eine kleine Anzahl dieser Zellen überlebt, weil das Blut bzw. die Lymphe für die Tumorzellen kein geeignetes Nährmedium darstellen sondern als Fremdkörper die Tumorzellen schädigen. Von 1000 experimentell in die Blutbahn eingebrachten Tumorzellen überlebt höchstens eine (BASERGA et al. 1960). An diesem Beispiel sei demonstriert, daß die Verschleppung der Geschwulstzellen zwar eine Voraussetzung, aber kein zwingender Grund für die Entstehung von Metastasen ist. In dieser Phase, in der die Tumorzellen als Fremdkörper im Blut zirkulieren, kommen sie unmittelbar mit den verschiedenen Zellen und Proteinen des Blutes in Berührung wobei verschiedene Reaktionen ausgelöst werden. Außerdem produzieren und sezernieren Tumorzellen gewisse Substanzen, wie z.B. den Cancer Coagulative Faktor (O'MEARA 1958) oder Stoffe (Abb.4), die sie während ihrer Lysis unter Chemotherapie freisetzen und eine wichtige Rolle für die weitere Metastasierung spielen können (HIDALGO et al. 1952, BRODSKY und CONROY 1972, KHATO et al. 1974, LAWRENCE et al. 1953, PETERSON 1968, 1975, REICH 1974, GORDON et al. 1975, SWANBERG 1975, RIFKIN et al. 1974).

Abb. 4 (aus MARX 1976)



4.2 Granulocyten als erste Verteidigungslinie gegen Tumorzellen

Täglich werden 1.5×10^{11} Granulocyten im Knochenmark gebildet. Das Knochenmark dient auch als Reservoir für diese Zellen. Die Knochenmarksreserve an Granulocyten ist wesentlich höher als die Zahl der zirkulierenden Granulocyten. Im Blut selbst unterscheidet man zwischen einem marginalen und einen zirkulierenden Granulocytenpool mit in etwa gleicher Zellkonzentration. Man findet den marginalen Pool vorwiegend in den Venolen sowie den Kapillaren von Lunge, Leber, Milz und Muskulatur. Die Granulocyten des marginalen Pools können bei Bedarf mit den Granulocyten des zirkulierenden Pools ausgetauscht werden.

Die Hauptaufgabe der Granulocyten ist die Beseitigung von Fremdstoffen im intravaskulären sowie im extravaskulären Kompartiment. Sie sind in der Lage Fremdstoffe, z.B. gewisse Bakterien, nekrotisches Material von Tumornekrosen u.s.w. zu phagocytieren. Die Fremdstoffe, die eine Antigeneigenschaft aufweisen, bewirken, daß chemotaktische Faktoren im Blut freigesetzt werden, z.B. Lymphocyten-Faktor oder Hagemann-Faktor u.s.w. Wenn diese chemotaktischen Faktoren eine gewisse Konzentrationsschwelle im Wundgebiet überschritten haben, werden Granulocyten des zirkulierenden Pools eingeschleust um dort ihre phagocytäre Wirkung auszuüben.

Andere Systeme des Blutes beinhalten ebenfalls chemotaktische Faktoren, die die leukotaktische Aktivität beeinflussen können, z.B. Kallikrein, fibrinolytisches System, Komplementsystem u.s.w. (AUSTEN 1963, RUDDY et al. 1972).

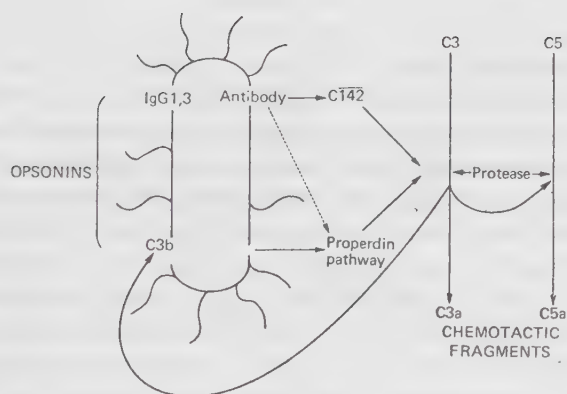
Das inaktive Komplementsystem, das durch verschiedene Faktoren z.B. Tumorantigen-Antikörperkomplexe, Thrombin und Enzyme aus verschiedenen Geweben aktiviert wird, übt nicht nur eine chemotaktische Wirkung auf die Granulocyten aus. Es ist auch dafür verantwortlich, daß eine Phagocytose der Granulocyten überhaupt stattfindet. Diesen Prozeß der Phagocytose nennt man Opsonierung. Zu diesen Opsoniesationssubstanzen gehören auch Ig_1 und Ig_3 . Abb. 5 zeigt den Mechanismus der Opsonierung.

WINKELSTEIN 1973 proponiert eine entscheidende Rolle der Opsonine in der Primärphase einer Abwehrreaktion, bevor es zur spezifischen Antikörperproduktion kommt. Wenn der Opsonierungsprozeß der Granulocyten stattgefunden hat, versuchen sie die Fremdstoffe zu verdauen. Dieser Prozeß wird bewerkstelligt durch die Lysosomen, die in den Granula der Leukocyten vorhanden sind. Diese besitzen außerdem noch proteolytische Enzyme, die die kapilläre Permeabilität erhöhen (LEE 1968). So kann man vermuten, daß diese erhöhte Permeabilität die Permeation von Tumorzellen ebenfalls fördert.

4.2.1 Leukocytose ohne Linksverschiebung

Eine Erhöhung der Granulocytenzahl, die nicht mit einer Linksverschiebung einhergeht, kann verschiedene Ursachen haben (z.B. physikalischen Reiz, Streß, erhöhte Konzentration von Adrenalin und die Anwesenheit von manchen Tumoren). Die Erhöhung der Granulocytenzahl ist bedingt durch die Mobilisierung des marginalen Pools. Auch die Zugabe von Cortison kann eine

Abb. 5 (aus STOSSEL 1974)



Leukocytose auslösen, jedoch nicht auf dem Weg der Mobilisation des marginalen Pools, sondern durch die Mobilisierung des Markdepots, durch erhöhte Verweildauer der Zellen im Blut, durch Hemmung der Auswanderung von Zellen ins Gewebe und durch Adhäsionshemmung an den Endothelwänden.

4.2.2 Granulocytopenie

Eine Verminderung der Granulocyten findet man vor, wenn die Granulopoese insuffizient geworden ist. Die Ursachen sind genauso mannigfaltig wie bei der Leukocytose (z.B. eine Verdrängung der Stammzellen durch Metastasen, ein gesteigerter Abbau oder eine erhöhte Utilisation der weißen Zellen, die eine Erschöpfung der Granulopoese bewirkt). Eine andere Ursache kann auch eine direkte Beeinflussung der Stammzellproliferation sein (z.B. durch ionisierende Strahlen oder Cytostatika). Wenn eine Verminderung der Granulocyten oder gar keine Reaktionsfähigkeit der ersten Verteidigungslinie vorliegt, ist der Organismus imstande, andere Verteidigungslinien zu bilden.

4.2.3 Zusammenhang zwischen Granulocyten und Gerinnungssystem

Granulocyten werden auch in verschiedenen Thromben gefunden. Diese Zellen wandern in das Zentrum einer Thrombose (BARNHART 1964). Experimente von WEKSLER (1973) konnten dann zeigen, daß die Migration von Granulocyten durch die chemotaktischen Eigenschaften des Fibrins in den vorhandenen Thromben ausgelöst werden. Experimente von GANS (1964), REBUCK et al. (1965)

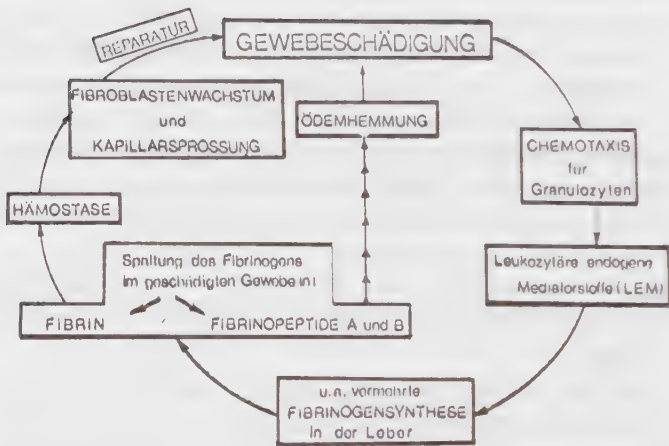
und KAY et al. (1973) ergaben ferner, daß diese desintegrierten Leukocyten eine plasminogene Aktivität aufweisen. Außerdem wiesen SCHMIDT et al. (1975) nach, daß Granulocyten, die Leukoproteasen besitzen, imstande sind, Fibrin, Fibrinogen und die Faktoren VIII, XII und XIII zu verdauen. Darüberhinaus sind die Granulocyten zusammen mit dem RES in der Lage, einen Mediator zu sezernieren, der als LEM (leukocytic endogenous mediator) bezeichnet wird (BEISEL 1975, SCHERER et al. 1977). Dieser Mediator besteht aus einem niedermolekularen Protein, das fähig ist, die hepatische Syntheserate von verschiedenen Plasmaproteinen (z.B. Fibrinogen, Haptoglobulin, Coeruloplasmin und Alpha₂-Globulin) zu beeinflussen (Abb. 6).

4.2.4 Die Wirkung von Aggregationshemmern auf die Granulocyten

In vitro konnte gezeigt werden, daß eine Erhöhung der cAMP-Konzentration in Granulocytenkulturen die lysomalen Aktivitäten der Granulocyten hemmt (ZURIER et al. 1973). Man kann daher annehmen, daß Aggregationshemmer, welche die Konzentration von cAMP erhöhen, ebenfalls eine lysomale Inhibition bewirken. LEE (1968) zeigte in seinen Experimenten, daß der Aggregationshemmer Aspirin die lysomalen Enzyme hemmte, so daß die Freisetzung von proteolytischen Enzymen inhibiert und gleichzeitig die kapillare Permeabilität herabgesetzt wird.

So kann subsummiert werden, daß durch die Inhibition von proteolytischen Enzymen die Verdauung von Fibrin, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren in den Krebsthrombosen nicht mehr gewährleistet ist. Durch die gleichzeitige Herabsetzung der Gefäßpermeabilität wird darüber hinaus die Penetration von Tumorzellen in den Extravasalraum beeinträchtigt.

Abb. 6 (aus SCHERER et al. 1977)



4.2.5 Granulocyten und das Komplement-System

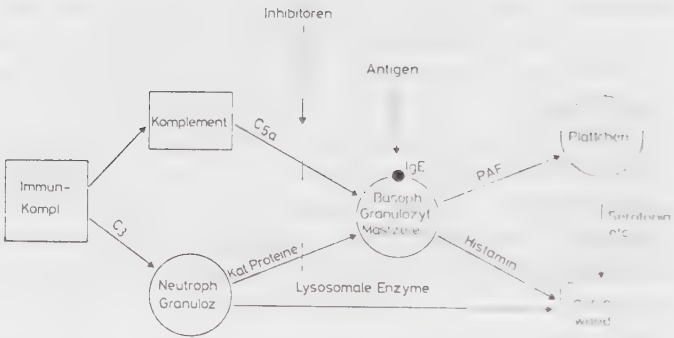
Unter dem Begriff des Komplements werden annähernd zwanzig Serumproteine zusammengefaßt. Die Aktivierung dieser Komplementkomponenten kann durch Antigen-Antikörper-Komplexe, aber auch ohne die Beteiligung von Antikörpern eingeleitet werden (z.B. durch Hageman-Faktor, Faktor XI, Enzyme des Plasmin- und Kininsystems, Gewebsproteasen und Endotoxine). Die aktivierten Komplementproteine bewirken eine Reihe wichtiger biologischer Leistungen. Sie erzeugen lokale Entzündungsreaktionen, üben eine die Phagocytose steigernde Wirkung aus, zerstören mikrobielle und tierische Zellen und beeinflussen die Immunantwort auf einen Antigenreiz (BRADE 1979). So sind Immunkomplexe im Stande in Gegenwart von Komplement eine Agglutination und Freisetzungsreaktion neutrophiler Granulocyten zu induzieren.

Die Anlagerung der Immunkomplexe erfolgt an Fc-Rezeptoren der Granulocyten. Zur Auslösung einer Agglutination ist die Aktivierung des Komplements bis C_3 im Sinne der Immunadhärenz notwendig. Wahrscheinlich im Zuge der einsetzenden Phagocytose der Immunkomplexe kommt es dann zu Freisetzung lysomaler Enzyme und bestimmter kationisch wandernder Proteine aus Granulocyten bzw. zu einer Degranulierung der Gewebsmastzellen. Die weitere Folge ist eine Freisetzung von PAF und Histamin. PAF induziert dann die Aggregation und Freisetzung der Plättchen (Abb. 7) (HEINRICH 1978).

4.2.6 Heparin und das Komplementsystem

Untersuchungen von RENT et al. (1976) bewiesen, daß Heparin die C_1 -Esteraseinhibitor-Aktivität potenziert und so die Komplementaktivierung im negativen Sinne beeinflusst.

Abb. 7 (aus HEINRICH 1978)

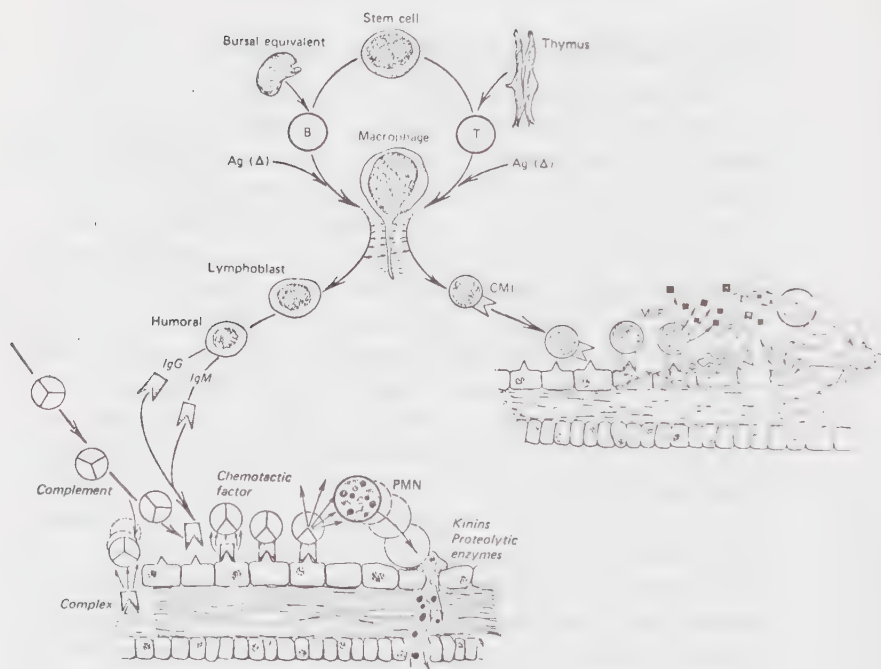


Für die Metastasierung könnte dieses bedeuten, daß eine herabgesetzte Gefäßpermeabilität den Durchtritt von Tumorzellen durch die Gefäßwand beeinträchtigt. Ebenso könnte eine verminderte Bildung von Thrombocytenaggregaten die Bildung von Tumorzellthromben reduzieren.

4.3 Makrophagen als zweite Verteidigungslinie

Zu den Makrophagen rechnet man einerseits die Monocyten, die sogenannten Blutmakrophagen, und andererseits die Histocyten, die als Gewebsmakrophagen dienen. Diese Zellen liegen häufig in der unmittelbaren Umgebung von Kapillaren und postkapillären Venolen. Man findet sie auch in den Lymphknoten-Sinus, um die Knochenmarkskapillaren und in den Leber-Sinus, dem sog. RES. Wie die Granulocyten besitzen auch diese Zellen die Fähigkeit zur amöboiden Bewegung, die auf taktile Reize ausgerichtet ist. Diese Phagocytose ist weniger für die unmittelbare Entzündung von Bedeutung sondern hat vielmehr die Aufgabe, Zelltrümmer, z.B. durch Tumornekrosen oder durch den Wirt entstandene Zerfallstoffe zu beseitigen. Sie ist außerdem auch direkt am immunologischen Prozeß beteiligt (Abb. 8). Wenn Antigene z.B. Tumorantigene durch afferente Lymphbahnen zu den Lymphknoten oder mit dem Blutstrom zur Milz oder Leber gelangen, werden sie von den ortständigen Makrophagen zuerst phagocytiert und dann durch ihren eignen Enzymvorrat abgebaut. Dadurch können sie Kontakt mit den T-Lymphocyten bekommen. Während dieses Prozesses werden die Tumorantigene sensibilisiert, bevor sie in die regionalen Lymphknoten zonen transportiert werden. Diese Zellen reifen in den thymusabhängigen Lymphknoten. Es reifen zwei verschiedene Zelltypen heran: Die einen sind die langlebigen Memory Cells, die über Jahre im Organismus zirkulieren und auf zellulärer Basis eine anamnestiche Antwort auf jede Störung im Wirt oder

Abb. 8 (aus CARPENTER + MERRIT 1977)



auf das Wachstum eines Tumors erteilen. Die andere Zellart sind antigen-sensibilisierte Zellen, die an ihrer Oberfläche Erkennungs-Bindungscentren tragen (IgM, IgG). Sie sind außerdem befähigt, gewisse Stoffe zu produzieren, z.B. Komplement, Transferrin, Colonial-Stimulating-Faktor und Plasminogen-Aktivatoren. Letztere Eigenschaft wurde von REICH (1974) beschrieben.

Die Makrophagen sind auch fähig, sich in eine fibroblastisch aktive Zelle umzuwandeln. REBUCK und COWLEY (1955) zeigten daß diese Umwandlung in Anwesenheit von Granulocyten stattfindet. Diese Granulocyten setzen dabei Fragmente frei, die wiederum von Makrophagen aufgenommen werden und so die fibroblastische Aktivität unterstützen.

4.3.1 Makrophagen und Tumore

Experimente von HALPERN et al. (1960), FISHER et al. (1962) und WOODRUFF et al. (1966) konnten zeigen, daß die Tumorstadiumsrate und/oder die Metastasierung von gewissen Tumoren sich verringern oder sogar inhibieren läßt, wenn zuvor eine Stimulation des RES stattgefunden hat. DIZON konnte 1963 nachweisen, daß die Mobilität von Monocyten umso stärker vermindert war, je fortgeschrittener das Stadium eines Malignoms war.

4.3.2 RES und Gerinnungssystem

Das RES dient nicht nur zur Aufrechterhaltung der Immunsurveillance des Wirtes, sondern es ist auch in der Lage, Fibrinogen, die verschiedenen Zustandsformen des Fibrins und Fibrinabbauprodukte zu verdauen (LEE 1962)

Daraus ist zu schließen, daß bei Schädigung des RES im fortgeschrittenen Stadium eines Carcinoms die Fähigkeit zur Lyse eines Embolus wesentlich eingeschränkt ist.

4.3.3 Heparin und RES

Tierexperimentell konnten KIRICUTA et al. (1973) nachweisen, daß durch eine Stimulation des RES mit Polidin und gleichzeitiger Gabe von Heparin der Metastasierungsindex gesenkt werden kann. Anscheinend werden dadurch die Lyse der Tumoremboli begünstigt und gleichzeitig die Angriffschancen der Immunsurveillance auf die Tumoren gefördert (Abb.9)

4.4 Lymphocyten als dritte Verteidigungslinie

Lymphocyten werden in geringer Zahl direkt im Knochenmark produziert, der Großteil stammt jedoch aus thymusabhängigen Lymphknotenzonen. Diese Zellen gelangen vor allem über die Lymphbahnen in den Blutstrom. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei Arten von Lymphocyten. Die einen werden als B-Lymphocyten bezeichnet. Sie sind für die humorale Abwehr verantwortlich. Die T-Lymphocyten dagegen sind für die spezifische zelluläre Abwehr verantwortlich.

Nachdem die Tumorantigene die anderen Verteidigungslinien passiert haben, bleiben sie nicht nur im Blut, sondern gehen auch in das lymphatische System (Milz und Lymphknoten) über. Dort erfolgt die Antigenerkennung durch bestimmte Lymphocyten mit nachfolgender Proliferation und Ausdifferenzierung (Abb.10). Nach der Antigenerkennung gelangen die Lymphocyten wieder in die Blutbahn zurück, wo weitere Reaktionen stattfinden. Die

Abb. 9 (aus KIRICUTA et al. 1973)

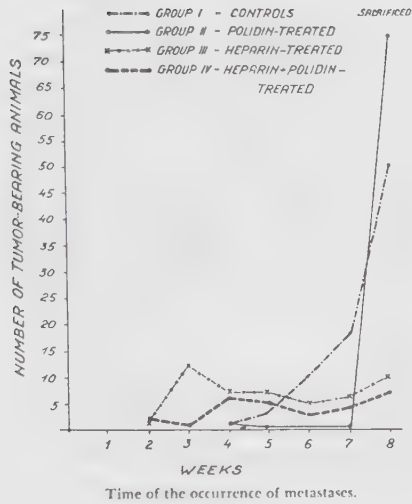
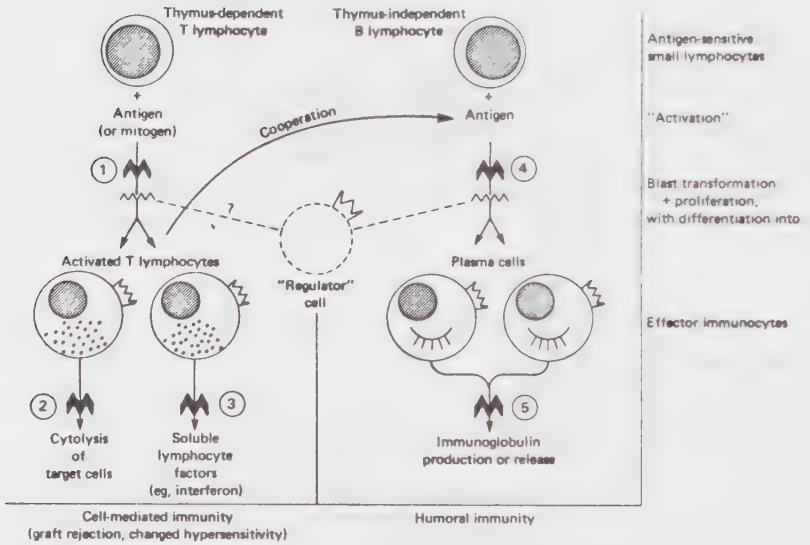


Abb. 10 Schema der Immunsuppressoren und Immunstimulatoren auf die Immunregulation
(aus BOURNE et al. 1974)



Lymphocyten, die im Blut kreisen oder sich im Gewebe befinden, werden von Steroidhormonen der Nebennieren kontrolliert. Wenn daher im Wirt ein erhöhter Spiegel an Steroidhormonen vorhanden ist, z.B. infolge eines seelischen Krankheitsstresses, nach Tumoroperation oder bei Vorhandensein eines neoplastischen Syndroms, werden die Lymphocyten gehemmt, so daß eine Lymphopenie entsteht. Die Anwesenheit eines Antigens (Tumorantigen) in der Blutbahn wird auf chemischem Wege den T- und B-Lymphocyten übermittelt. Einer von diesen Übermittlungsmechanismen wurde schon unter 3.3.1 besprochen. Die vorhandene Antigeninformation veranlaßt die Lymphocyten, sich auf die Antikörperbildung umzustellen. Die nunmehr sensibilisierten Lymphocyten, die mit einem Tumorantigen in Berührung kamen, bleiben solange in den Lymphknoten und/oder in der Milz sessil, bis eine Verteidigungsreaktion stattfindet, wobei aber die Beschaffenheit der Lymphknoten und der Milz eine wichtige Rolle spielt.

4.4.1 T-Lymphocyten und Tumorantigene

Innerhalb der beiden immunkompetenten Zellarten haben besonders die T-Lymphocyten die Eigenschaft, bei erneutem Kontakt mit einem Antigen (Tumorantigen) rasch und heftig zu reagieren. Da diese Zellen schon gelernt haben, die betreffenden Antigene zu erkennen, werden sie als Memory Cells bezeichnet. Sie können über Jahre im Blutsystem zirkulieren und eine sofortige Immun-Antwort auf antigenetische, sensibilisierte Zellen erteilen, solange nicht andere Einflüsse sie beeinträchtigen. Während ihrer Zirkulation tragen diese Zellen an ihrer Oberfläche Erkennungs- und Bindungszentren. Diese Immunocyten (T-Lymphocyten) sind außerdem befähigt,

gewisse Wirkstoffe freizusetzen (ROCKLIN 1978), die die Umgebung im Blutsystem beeinflussen können: z.B.:

- MIF = Migrations-Inhibitor-Faktor, hemmt die Mobilität der Makrophagen und führt zur Akkumulation von Makrophagen; gleichzeitig stimuliert er die metabolische Aktivität der Makrophagen.
- LT = Lymphotoxin, zerstört direkt Antigene oder anderes Gewebematerial.
- TF = Transfer Faktor, wandelt gewöhnliche Lymphocyten in spezifische, sensibilisierte Lymphocyten um, die als Memory Cells bezeichnet werden

In Anlehnung an den Begriff Transplantat-Wirt-Reaktion (GVH: graft versus host) kann man eine gewisse Parallele in der Tumor-Wirt-Reaktion finden. Bei beiden Reaktionen wird die Immunität durch die zellulären Immunfaktoren übermittelt. Beobachtungen von CHU (1967), HELLSTROM et al. (1968) und BUBENIK (1970) zufolge ist die wesentliche Aufgabe dieser Immunocyten eine inhibitorische und /oder cytotoxische Wirkung auf Tumore. Diese Zellen versuchen die Fremdeigenschaft eines Tumors so lange wie möglich aufrecht zu erhalten: dieser Vorgang wird als Immunsurveillance des Wirtes bezeichnet. Wenn aber die Fremdeigenschaft, sprich Tumorwachstum, die Oberhand gewinnt, kann es zur weiteren Proliferation und/oder Metastasierung kommen. Diese Dysregulation kann bedingt sein:

<u>Von Seiten</u> <u>des Wirtes</u>	durch das Alter, seelische Komponenten und durch den Ernährungszustand des Patienten
--	---

Von Seiten
des Tumors

durch humorale Fernwirkung des Tumors,

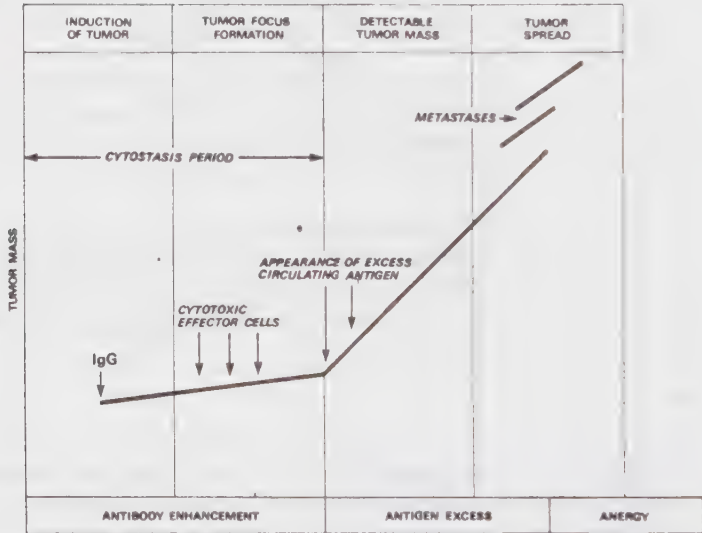
durch direkte Zerstörung des lymphatischen Systems, durch invasives Tumorstadium oder Verlegung regionaler Lymphbahnen und damit Behinderung des Transportes von immunologischen Informationen und/oder von Zerstörungsträgern,

wenn sich Tumorzellen wie immunkomponente Zellen verhalten und sich gegen den Wirtsorganismus im Sinne einer echten chronischen Autoaggression richten,

Tumorzellen, die zu zahlreichen hoch differenzierten Stoffwechselleistungen fähig sind (endokrin aktive Substanzen), können ebenso immunologische Komponenten beeinflussen.

Klinische Untersuchungen von RICHARDS (1972), bei denen eine Nierentransplantation mit einer immunsuppressiven Behandlung vorgenommen wurde, zeigten sogar, daß sich bei einigen Patienten sowohl Tumore wie auch Metastasen nachweisen ließen. Experimentelle Studien von COGGINS et al. (1974) wiesen darauf hin, daß für die Tumorentstehung und/oder eine Metastasierung nicht unbedingt eine Immunschwäche vorhanden sein muß (Abb. 11). Vielmehr soll bei intakter Immunsurveillance ein Blocking Factor vorhanden sein, der die Zerstörung von Tumorzellen (Camouflage von Tumorzellen) verhindert. Dieser Blocking Factor wurde von BALDWIN (1972) als ein Antigen-Antikörperkomplex identifiziert, der die zelluläre Immunität blockiert. SJÖGREN et al. (1972) konnten diesen

Abb. 11 Sequenz der immunologischen Abläufe in Relation zum Tumorwachstum beim Versuchstier
(aus COGGINS et al. 1974)

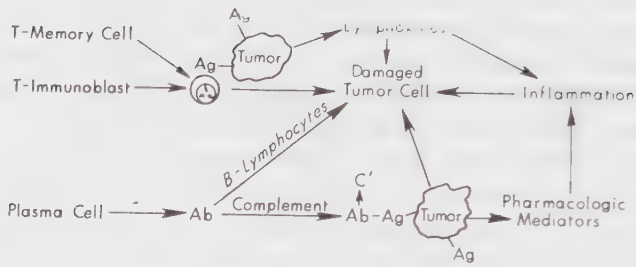


Blocking-Factor sowohl bei Patienten mit Primärtumoren als auch bei Patienten mit Metastasen nachweisen. Weitere Experimente von KLEIN et al. (1972) zeigten, daß von den Tumoren selbst eine Immunresistenz ausgehen kann, indem sie Stoffe sezernieren, die sich gegen die T-Lymphocyten des Wirtes richten. Man kann daher vermuten, daß das Serum vieler Krebskranker einen Faktor enthält, der die cytotoxische Wirkung von Lymphocyten gegenüber Tumorzellen hemmt. Dieser Faktor muß aber nicht notwendigerweise ein mit Lymphocyten konkurrierender Enhancement-Antikörper sein, es kann sich ebensogut um ein zirkulierendes Antigen, einen Antigen-Antikörper-Komplex, eine unspezifische Substanz oder um ein Alpha-Globulin handeln.

4.4.2 B-Lymphocyten

Diese Zellen, die auch als Plasmazellen bekannt sind, produzieren und sezernieren spezifische Antikörper. Diese Immunglobuline sind heterogene Proteine, die sich aufgrund ihrer verschiedenen physikalischen, biologischen, serologischen und chemischen Eigenschaften in unterschiedliche Klassen einteilen lassen. Immunglobuline sind in der Lage, mit Antigenen einen Komplex zu bilden, was aber von der Konzentration des jeweiligen Antigen- oder Antikörperüberschusses abhängig ist. Bei einem Antigenüberschuß (Tumorantigene im Serum) sind die Komplexe imstande, sich wieder zu lösen. Bei einem Antikörperüberschuß ist dies nicht der Fall. Die bloße Anwesenheit eines Antikörperkomplexes allein ist wirkungslos. Erst das Vorhandensein des Komplementsystems befähigt einen Immunkomplex, seine Wirkung zu entfalten, d.h. gewisse Substanzen freizusetzen und/oder andere Substanzen zu aktivieren, z.B. Proteasen und permeabilitätssteigernde Faktoren aus Leukocyten (Abb. 12).

Abb. 12 (aus RENT 1976)

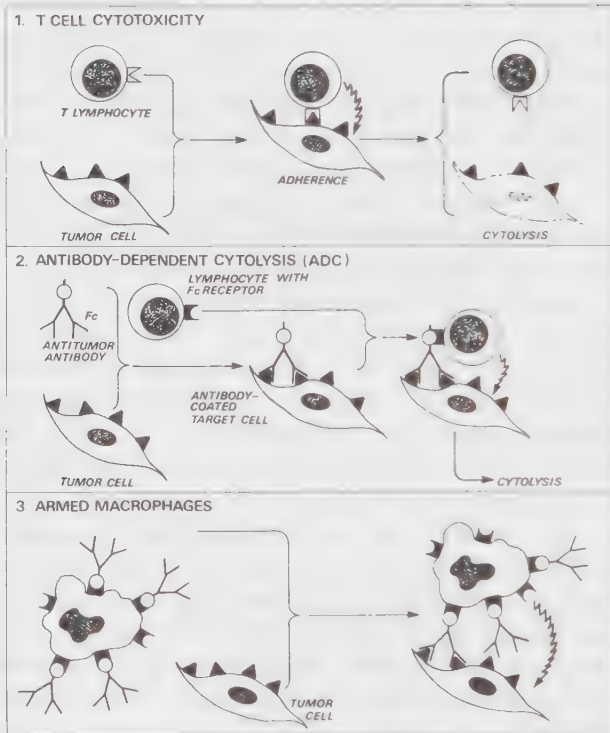


Das Immunoglobulin IgM wird von den Makrophagen genutzt, um eine Cytolyse der Tumorzellen zu bewirken. Ein anderer Mechanismus der Cytolyse, bekannt als Antibody-dependent-Cytolysis (ADC), benutzt die Anwesenheit von T-Lymphocyten und Immunglobulinen gleichzeitig, um eine Lysis der Tumorzellen zu bewerkstelligen (Abb. 13). Diese Abbildung gibt die verschiedenen Lysemöglichkeiten von Tumorzellen wieder. Sie zeigt außerdem, daß für Mechanismus 2 und 3 ein gut funktionierendes B-Lymphocyten-System vorhanden sein muß. Gewisse Immunoglobuline zeigen nicht nur eine cytotoxische Eigenschaft gegen Tumorzellen im Wirt, sondern sie können auch eine hämolytische Anämie, Thrombocytopenie, Leukopenie und eine Agranulocytose auslösen. Es ist auch bekannt, daß zirkulierende Komplexe ein breites Spektrum an Krankheitserscheinungen induzieren können: Arteritis, Glomerulonephritis, nephrotisches Syndrom u.s.w. LEWIS et al. (1971) wiesen nach, daß bei einem Bronchus-Carcinom eine Ablagerung von zirkulierenden Antikörpern im Nierensystem resultierte und dadurch ein nephrotisches Syndrom ausgelöst wurde. MOORE konnte 1974 sogar zeigen, daß die gleichzeitige Anwesenheit von Immunkomplexen und Plättchenaggregaten in der Mikrozirkulation in der Lage sind Läsionen zu bewirken. Man könnte daher vermuten, daß dieser Synergismus die Permeation von Tumorzellen und/oder ihre Bereitschaft zur Arretierung begünstigen kann.

4.4.3 Aggregationshemmer und Lymphocyten

SMITH et al. (1971) beobachteten in in-vitro-Experimenten, daß cAMP, Stimulatoren der Adenylcyclase und Inhibitoren der Phosphodiesterasen, im Stande sind die mitogene Eigenschaft von Lymphocyten zu inhibieren.

Abb. 13 (aus FUDENBERG 1976)



Wenn man diese Ergebnisse auf Tumorprozesse übersetzt, dann hätte die Anwendung von Aggregationshemmern einen negativen Einfluß auf die Immunsurveillance des Wirtes. Andererseits könnte hierdurch die Entstehung von Antigen-Antikörper Komplexen gehemmt werden und so eine der vielen Prädispositionen der Thromboseentstehung reduziert und die Freisetzung gewisser Substanzen, die ein Immunkomplex induziert, unterbunden werden (Abb.13).

4.5 Thrombocyten

Thrombocyten entstehen durch Abspaltung aus dem Cytoplasma der Megakaryocyten im Knochenmark. Sie besitzen keine Zellkerne, werden jedoch von einem Plasmalemm umgeben. Ihre genaue Regulation ist noch nicht vollständig geklärt; man vermutet aber, daß ein Thrombopoetinfaktor aus der Milz die Reifung der Megakaryocyten stimuliert. Etwa zwei Drittel der im Blut vorhandenen Plättchen zirkulieren frei im Blut, der Rest befindet sich im Plättchenpool der Milz. Diejenigen Plättchen, die in diesem Pool vorhanden sind, können von dort wieder in den Kreislauf übergeleitet werden. Wenn es zu einer Überbeanspruchung der Milz kommt, die mit einer Milzvergrößerung einhergeht, kommt es zu einer Verminderung des Pools und dadurch gleichzeitig zu einer Reduzierung der Thrombocyten im Blut. Die Mobilisation dieses Pools kann ausgelöst werden durch Ausschüttung von Adrenalin.

4.5.1 Thrombocytopenien

Thrombocytopenien sind durch Verminderung der Zahl der zirkulierenden Thrombocyten bedingte, angeborene oder erworbene hämorrhagische Diathesen vom petechialen Blutungstyp. Die Verminderung der Thrombocytenzahl führt zu einer Störung der Blutstillung durch Fehlen des Materials zur Bildung des primär hämostatischen Plättchenthrombus, was sich bei Laboruntersuchung durch eine Verlängerung der Blutungszeit nach DUKE und der primären und sekundären Blutungszeit nach BORCHGREVINK nachweisen läßt. Außerdem ist das endogene Gerinnungssystem gestört, wodurch es zu einer Verminderung des Prothrombinverbrauches und der Heparinintoleranz kommt. Es kann auch zu einer Störung der Plättchenausbreitung, -adhäsion und -aggregation kommen.

Diese verminderte Bildung der Thrombocyten entsteht z.B. durch aplastische Anämien, bedingt durch Cytostatika und/oder Bestrahlung. Außerdem können Metastasen, die in das Knochenmark wandern, auch die Produktion und/oder die Ausreifung der Megakaryocyten beeinträchtigen. Eine Verminderung kann außerdem entstehen durch erhöhte Destruktion der Thrombocyten, z.B. durch Splenomegalie, Verlangsamung des Blutstroms, durch Herzinsuffizienz u.s.w. (HARRINGTON 1971). Ein erhöhter Verbrauch kann stattfinden, wenn Immunkomplexe durch die Aktivierung des Komplementsystems eine erhöhte visköse Metamorphose und Aggregation der Thrombocyten auslösen und so ein plötzliches Verschwinden von Thrombocyten in der Zirkulation bewirken können. So findet man dies z.B. bei Allergisierung durch Nahrungsmittel und Medikamente, bei Virusinfekten, bakteriellen Infekten und bei gewissen Karzinomen (GROSS und SCHÖLMERICH 1976). Eine Thrombocytopenie resultiert auch durch Abfangen aggre-

gierter Plättchen im Fibrinnetz bei intravasalen Gerinnungen und nach massiven Transfusionen gelagerten Blutes mit nicht lebensfähigen Thrombocyten.

4.5.2 Thrombocytopathien

Die durch Störungen der Funktion (Thrombocytopathien) der Thrombocyten bedingten thrombocytischen hämorrhagischen Diathesen sind durch einen besonderen Blutungstyp charakterisiert. Es treten schubweise flohstichartige Blutpunkte, sog. Petechien, in unbegrenzter Zahl an der Haut, den Schleimhäuten, Serosa und Hirnhäuten, aber auch in parenchymatösen Organen auf. Es kommt auch zu Epistaxis, Hämaturie, Hämatemesis und Melaena sowie Menorrhagien. Die Plättchenfunktion kann auch durch Adsorption von monoklonalen IgA- oder IgM-Immunoglobulinen oder durch Dextrane an die Plättchenoberfläche gestört sein.

4.5.3 Thrombocytose

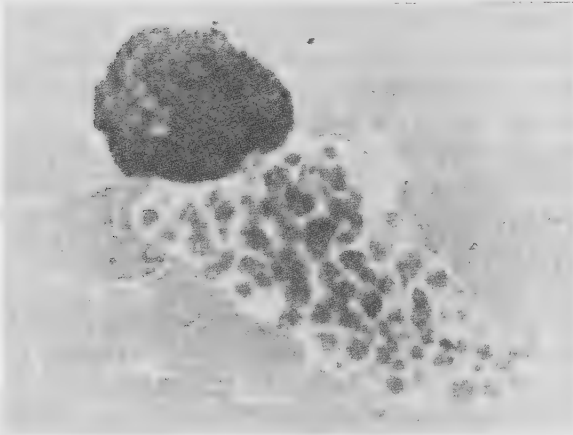
Eine Vermehrung der Thrombocytenzahl findet man nicht nur bei Eisenmangelanämie, nach Splenektomie, bei Disproteinämie, postoperativem Streß und Infektionen sondern auch bei Tumoren (HARRINGTON 1971, LEVINE u. CONLEY 1964, SILVIS et al. 1970, MAYR et al. 1973). Ein erhöhter Kortisonspiegel ist außerdem imstande, einen Anstieg der Thrombocyten und eine Senkung des Antithrombins zu induzieren, so daß ein gewisser Glucocorticoidspiegel im Blut eine thrombosefördernde Wirkung hat (SIEGENTHALER 1963). So weisen Tumore, die imstande sind, Glucocorticoide oder ACTH zu produzieren und zu sezernieren, auch eine gewisse thrombosefördernde Wirkung auf.

4.5.4 Thrombocyten und Tumorzellen im intravasalen Kompartiment

Über die Rolle der Plättchen bei der Metastasierung ist noch wenig bekannt. In vitro-Experimente von GASIC et al. (1973) zeigten, daß zahlreiche Tumore eine Plättchenaggregation induzieren. Weitere Beobachtungen von WARREN (1974) und besonders die Beobachtungen von GASTPAR (1970) demonstrierten, daß Thrombocyten mittels Pseudopodien an zirkulierenden Tumorzellen haften können. Außerdem fanden sich Aggregate aus Tumorzellen, Plättchen und Fibrin. Über die genauen Wechselwirkungen zwischen diesen verschiedenen Elementen gibt es nur spärliche Angaben. WARREN und VALES (1972) fanden nach Injektion von Tumorzellen in der Hohlvene von Ratten und Mäusen flottierende Aggregate, in denen Thrombocyten entweder direkt oder durch Zwischenlagerung von Fibrin an der Oberfläche der Tumorzellen hafteten. GASTPAR demonstrierte 1970, daß aus dem peripheren Venenblut isolierte menschliche Krebszellen mit kometenschweifartigen Aggregaten von Thrombocyten besetzt sein können (Abb.14).

Kürzlich konnten HARA et al. (1980) aus Thrombocytenlysaten einen Wachstumsfaktor isolieren, der in der Lage ist, bei verschiedenen malignen Tumoren in der Zellkultur eine eindeutige Proliferation zu induzieren. Dieser Faktor scheint auf Grund bisheriger Untersuchungen ein Glycoprotein oder Glycopeptid zu sein, ist nicht dialysabel, hitzestabil bis 56°C und bis zu einem gewissen Grade Trypsin-labil. Er wird bei der Plättchenaggregation durch Thrombin oder Kollagen - aber nicht bei der ADP-inzierten Aggregation - aus den α -Granula freigesetzt. Dies deutet darauf hin, daß die Thrombocyten nicht nur eine wesentliche Rolle bei der Tumorzellarretierung am Gefäßendothel spielen, sondern darüber hinaus im Frühstadium der Metastasierung auch eine

Abb. 14 Menschliche Tumorzellen mit massiven
Thrombocytenadhärenten aus dem peripheren
Venenblut eines Patienten mit infiltrierendem
Pharynx-Larynxcarcinom
(aus GASTPAR 1979)



proliferative Funktion ausüben können. Damit kommt aber einer Plättchenaggregation an zirkulierende und am Gefäßendothel adhärente Tumorzellen eine wesentliche, auch klinische Bedeutung zu (s. auch 7.3).

4.5.5 Thrombocytenadhärate und adsorbierte Immunkomplexe und -globuline an Tumorzellen

Experimente von LÜSCHER und PFÜLLER (1978) bewiesen, daß Immunkomplexe und Immunglobuline imstande waren, eine primäre Plättchenaggregation auszulösen. Außerdem muß noch betont werden, daß für diese Aggregation das Vorhandensein eines Komplements nicht obligatorisch ist, wohingegen die Anwesenheit von Fibrinogen eine essentielle Rolle spielt. Wie vorher schon besprochen (4.5.4.) können bestimmte Tumorzellen während ihrer Zirkulation im Blut Thrombocyten aggregieren. Es wäre vorstellbar, daß die Aggregation der Thrombocyten nicht primär an Tumorzellen, die durch verschiedene Reaktionen an ihren Oberflächen sensibilisiert werden, zustande kommt, sondern daß Immunkomplexe und Immunglobuline, die bereits an den Tumorzellen adsorbiert sind, eine Aggregabilität der Thrombocyten induzieren. So könnte die dritte Verteidigungslinie nicht nur die Tumorzellen zerstören, sondern zu einem gewissen Zeitpunkt in der Immunsurveillance des Wirtes die Abkapselung von Metastasen eventuell unterstützen und so die Angriffsbereitschaft des Wirtes verringern. Tabelle 9 gibt eine Darstellung der Wechselwirkungen zwischen dem Immunsystem und dem Gerinnungssystem.

Tabelle 9

Wechselwirkungen von Faktoren der Immunabwehr mit dem
Gerinnungssystem

<u>Mediatoren</u>	<u>Rezeptoren</u>	<u>Wirkung</u>
Immunoglobuline	Plättchen	Cofaktoren für die Plättchenaggregation
Immunkomplexe	Plättchen	Induktion der komplementunabhängigen Immunkomplexe bei Primärhämostase zusammen mit Calcium und Fibrinogen
Immunkomplexe	Granulocyten	Freisetzung von Gewebsthromboplastin und Proteasen: Aktivierung und Verbrauch von Faktoren
Immunkomplexe	F XII	Erhöhung des Gerinnungspotentials durch Aktivierung von Kallikrein: Gleichzeitig Aktivierung einer kompensatorischen Hyperfibrinolyse, die auf das Komplementsystem weiterwirkt

4.6 Blutgerinnung

4.6.1 Tumorzellen und das Gerinnungssystem

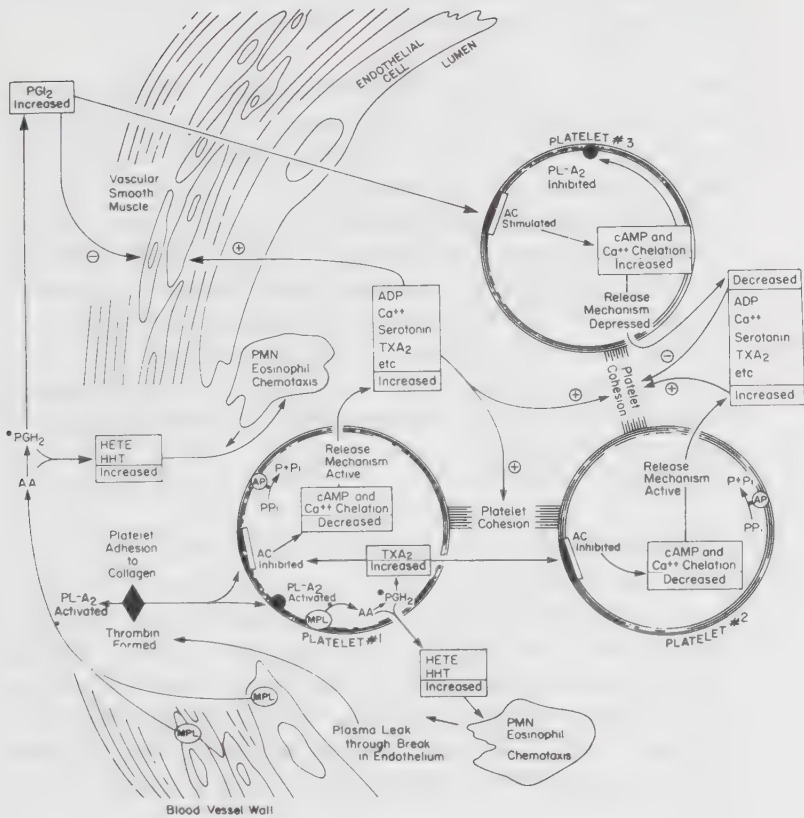
In Abschnitt 4.1 beschrieb ich die Interaktionen der Tumorzellen im intravasculären System. Hier sei noch einmal rekapituliert, welchen Einfluß Tumorzellen auf das Gerinnungssystem ausüben können. Bekannte Tumore sezernieren Plasminogen-Aktivatoren, den Cancer Coagulative Faktor, Thromboplastin und den Prokoagulations-Faktor X. Auch die Zerfallsprodukte von Tumoren, wie z.B. Kollagen haben einen Einfluß auf das Gerinnungssystem.

4.6.2 Thrombozyten und das Gerinnungssystem (primäre Hämostase)

Nicht nur Verletzungen des Gefäßendothels (2.2.2) sondern auch Immunkomplexe (4.6.1), Tumoren (4.6.2), eine gewisse Konzentration von Adrenalin oder Noradrenalin können die Thrombozyten aktivieren. Bei dieser primären Stimulation der Thrombozyten resultiert zuerst eine Zellstrukturveränderung, wobei pseudopodienähnliche Strukturen entstehen. Diese Pseudopodien verringern den Abstand zwischen den einzelnen Thrombozyten. Wenn jetzt die Stimulation weiter anhält, resultiert eine Aggregation dieser aktivierten Thrombozyten. Gleichzeitig kommt es zur Freisetzung von ADP, vasoaktiven Aminen und Plättchenfaktoren (Abb.15).

Die Sezernierung von ADP induziert eine weitere Plättchenaggregation durch Inhibition von ATP-asen, die an den Plättchenmembranen lokalisiert sind. Die Aufgabe dieser Enzyme ist die Aktivierung der Kontraktion der einzelnen Thrombozyten. Eine starke Kontraktion verhindert aber jede weitere mögliche Adhäsion oder Aggregation von Thrombozyten (MUSTARD 1975). ADP aus

Abb. 15 (aus NALBANDIAN + HENRY 1978)



zerfallenden Erythrozyten und Tumorzellen ist ebenfalls imstande, die Aggregation weiterer Plättchen zu induzieren (GAARDER et al. 1961). Dagegen kann die Anwesenheit von Prostaglandin E_1 und cAMP die Aggregation hemmen (MUSTARD 1975).

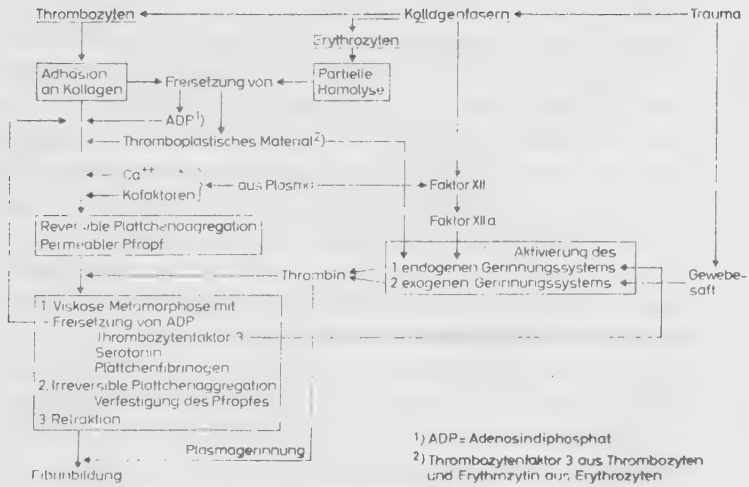
Die vasoaktiven Amine, z.B. Serotonin, Adrenalin und Histamin, begünstigen eine starke lokale Gefäßkontraktion, die mit einer Verlangsamung des Blutstromes und einer Erhöhung der Permeabilität einhergeht und so die weitere Blutgerinnung fördert. Das Ausmaß der lokalen Gefäßkontraktion ist außerdem vom lokalen Gefäßnervensystem abhängig. Die Konsolidierung eines Plättchenthrombus erfolgt durch das plasmatische Gerinnungssystem. Dies wird durch den Plättchenfaktor 3 und die im Intrinsicystem und im Extrinsicystem vorhandenen Faktoren, welche die Thrombinbildung fördern, aktiviert (Abb.16).

4.6.3 Fibrinogenumwandlung (sekundäre Hämostase)

Nicht nur Gefäßverletzungen, die das Extrinsicystem aktivieren, z.B. durch Tumorphiliferation oder durch Tumorpenetration in das intravasculäre System, sondern auch Thrombocytenaggregate, die Freisetzung von Thromboplastin aus Tumoren oder Tumorzerfallstoffe, wie z.B. Kollagen, sind imstande, dieses System zu beeinflussen. Die sekundäre Hämostase unterteilt man in drei Phasen.

Die erste Phase beinhaltet die Bildung von Thromboplastin. Diese kann im Blutgefäßsystem selbst durch das Intrinsicystem erfolgen. In diesem System, besonders im traumatisiertem Gewebe, wird von den Endothelläsionen selbst in regional begrenztem, aber sehr unterschiedlichem Ausmaß, Thromboplastin gebildet. Das Intrinsic-

Abb. 16 (aus DEUTSCH 1976)



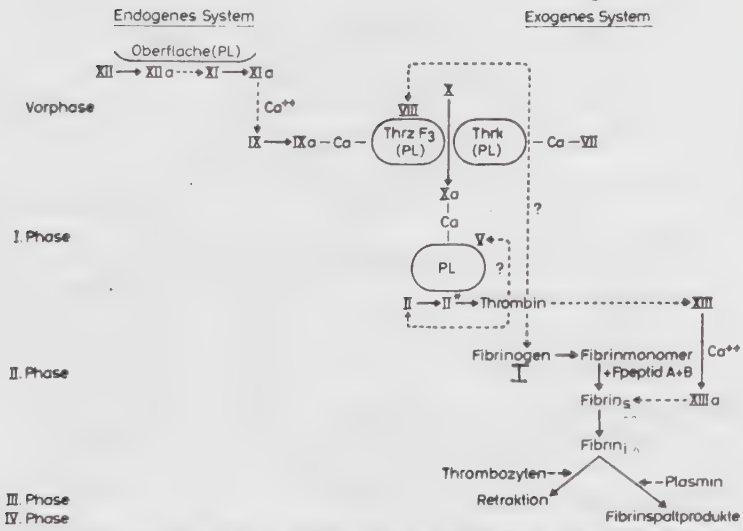
Schema der Blutstillung.

system wird aktiviert durch die Umwandlung von Faktor XII in den aktiven Faktor XIIa. Diese Kontaktaktivierung kommt dadurch zustande, daß sich die Oberfläche des Endothels verändert, z.B. durch bloßgelegte sub-endotheliale Kollagenschichten, bedingt durch die Erweiterung der Gap junctions während der Tumorproliferation und-penetration oder durch das Vorhandensein von Thrombocytenzerfallstoffen, die während der Aggregation freigesetzt werden. Dieser Faktor XII wird außerdem noch beeinflusst durch die Anwesenheit von Kinin, Kallikrein und Plasmin. Der aktive Faktor XIIa beeinflusst nicht nur das Intrinsicsystem, sondern auch das fibrinolytische System, das Komplementsystem und das Kininsystem (Abb.17). Nach der Aktivierung des Faktors XII erfolgt eine Kettenreaktion bis hin zum Faktor IX, der sich jetzt mit dem Faktor VIII und mit dem Plättchenfaktor III verbindet, um einen Aktivitätskomplex zu bilden (Abb.18). Die Gerinnungsfaktoren, die für diesen Intrinsic-Aktivitätskomplex verantwortlich sind findet man nur im Blutsystem. Dieser Komplex hat jetzt dieselbe Aktivität wie das Extrinsicsystem. So haben beide Systeme dieselben Endstrecken, wobei sie dieselben Faktoren verbrauchen um das Enzym Thrombin zu bilden (Abb.18). Beide thromboplastischen Systeme sind imstande, Prothrombin in Thrombin umzuwandeln, das wiederum verantwortlich ist für die Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin.

4.6.4 Heparin und das Gerinnungssystem

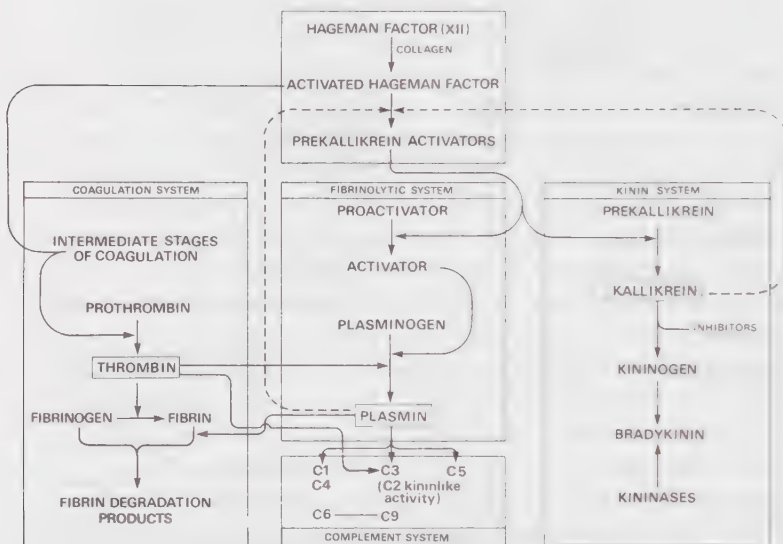
Bei der Wirkung des Heparins auf die Blutgerinnung handelt es sich um einen direkten, polyvalenten Hemmungsmechanismus, d.h. Heparin blockiert, aktiviert bzw. stabilisiert in vitro und in vivo mehrere Blutgerinnungsfaktoren, woraus eine sofort einsetzende Reaktionsver-

Abb. 17 (aus GROSS 1972)



Gerinnungsschema. PL = Phospholipid oder Phospholipoprotein, Thrz F3 = Thrombozytenfaktor 3, Thrk = Thrombokinas, Fpeptid = Fibrinpeptid, Fibrin_s = harnstofflösliches Fibrin, Fibrin_I = harnstoffunlösliches Fibrin. → Übergang in → Einwirkung auf. Phaseinteilung nach MORAWITZ.

Abb. 18 Schema der multiplen Beziehungen zwischen Gerinnungs-, Komplement-, Kinin- und fibrinolytischem System
(aus FUDENBERG 1976)

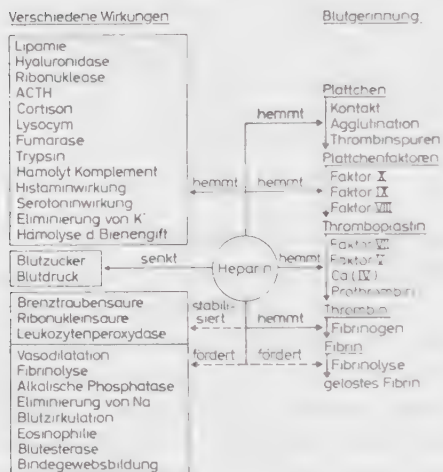


zögerung des komplexen, mehrstufigen Blutgerinnungsablaufes resultiert: In der Vorphase beeinflußt Heparin durch eine Hemmung des Faktors IX Geschwindigkeit und Ausmaß der Thromboplastinbildung; in der ersten Phase wird die Thrombinbildung durch Hemmung des Thromboplastins und des Faktors V inhibiert; in der zweiten entfaltet Heparin eine ausgeprägte Antithrombin- und antifibrinoplastische Wirkung und während der Nachgerinnung eine Retraktionshemmung des gebildeten Blutgerinnsels sowie eine fibrinolytische Wirkung (s. Abb. 19) (GASTPAR 1977).

4.6.5 Cumarine und das Gerinnungssystem

Diese Substanzen alterieren als Antivitamine K in der Leber die Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Prothrombin wird weniger, besonders aber strukturdifferent (nicht mit Gewebsthrombokinase und CA^{++} bzw. Faktor Xa reagierend) gebildet. Nach den Halbwertszeiten sinkt der im Quicktest gemessene Blutspiegel der vier betroffenen Plasmagerinnungsfaktoren ab. Die Substanzen besitzen keine Direktwirkung auf die Thrombocyten, jedoch können sie durch Herabsetzung des Prothrombinspiegels die Einlagerung von Fibrin in Plättchenadhärate verlangsamen und die Plättchenwirkung des Thrombins (Aggregatbildung und Releaseeffekt bezüglich ADP, Adrenalin und Serotonin) abschwächen. Dadurch wirken sie indirekt plättchenstabilisierend und mildern die durch ADP und Adrenalinfreisetzung aus den Plättchen bedingte sekundäre Gerinnungsaktivierung (MARX 1977).

Abb. 19 Schema der pharmakologischen Wirkungen des Heparins
(aus WINTERSTEIN 1960)



5. ARRETIERUNG ZIRKULIERENDER TUMORZELLEN

Intravasalmikroskopische Untersuchungen von WOOD (1958) und GASTPAR et al. (1961) an Tieren ergaben, daß disseminierte "klebrige" Tumorzellen und in verstärktem Maße Tumorzell-Thrombocyten-Komplexe in der Lage sind, auch am unveränderten Gefäßendothel zu haften, wobei die Haftung unabhängig von Kapillardurchmesser, Durchflußgeschwindigkeit des Blutes und von der Vasoaktivität der Gefäße ist. Es spricht somit einiges dafür, daß zelleigene Eigenschaften, die während der Transportphase der Tumorzellen durch chemische, physikalische oder andere Reaktionen induziert werden, die Bilanzierung des Blutgerinnungssystems aus dem Gleichgewicht bringen können. Hiervon hängt es entscheidend ab, ob es zu einer Arretierung zirkulierender Tumorzellen kommt. Wesentliche Voraussetzung dafür sind multifaktorielle Ursachen, bevor eine systemische Gerinnungsstörung resultiert (Abb.20).

Sobald Tumorzellen am Endothel haften, spricht man von der Arretierungsphase. Es kommt zu einer Verengung des Gefäßlumens mit einer gleichzeitigen Turbulenz der Blutströmung hinter der Obstruktion. Dies wiederum erleichtert die Aggregation von Thrombocyten und Leukocyten im Strömungsschatten der arretierten Tumorzelle. Innerhalb weniger Minuten entstehen so wandständige Mikrothromben, die alsbald durch ein stabilisierendes Fibrinnetz verfestigt werden. Darin werden weitere Thrombocyten und Leukocyten abgefangen (WOOD et al. 1961, FISHER u. FISHER 1962, GASTPAR 1967, 1970).

Abb. 20 (aus MARX 1976)

Thrombophilisierungskaskaden bei metastasierenden Carcinosen

PATHOPHYSIOLOGISCHER ABLAUF

Tumorfibrinierung
Onkozythämie mit Initialniedrigung
Plättchenbesatz der relativ blut -
fremden Onkozyten
Faktor XIII-Aktivierung (?)
Onkoytendestruktion mit
Thrombokinasefreisetzung

DIC
Irreversible (?) Niedrigung der
„plattettierten“ Onkozyten
Fibrinierung des Endotheladhärents

Fibrinolyse - reaktiv
lokal und systemisch
bei beziehungsweise nach DIC
Reaktion des Endothels ?

Reiz-Hyperinose (Rückkoppelung d. FORD ?)
Viskositätszunahme (Sludge?)
Mechanische Kreislaufbehinderung
(ex- bzw. endovasal)
Überfüllung des RES (Zelldestritus)
Endothelschaden und Nidationsstellen



BEURTEILUNGSVERSUCH

„binde“ Plättchenabwehr

„ungünstige“
Abwehrkoagulation

„günstige“ Abwehr-
fibrinolyse“ und
Neutrophilen - Phagozytose

Thrombotischerisiko -
steigerung

AKUTE THROMBOPHILISIERUNG

besonders bei Zusatzrisiken
Herzinsuffizienz, Polyglobulien,
Gravidität, Puerperium
Hyperlipidämie, Diabetes mell
Operationen, Traumen
Zytostatika, Östrogene

5.1 Veränderungen während der Arretierungsphase

Wenn die Auflösung eines Tumorzellembolus beeinträchtigt ist, kommt es am Ort zu einer Konisation und zu einer lokalen Gefäßkontraktion bis hin zur kapillaren Stase. Diese beiden Faktoren spielen eine essentielle Rolle für die Penetration der Tumorzellen in das extravaskuläre Kompartiment. Gleichzeitig kommt es am Ort der Haftung zu einer lokalen Ischämie.

5.2 Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) und Hyperfibrinolyse

Die DIC ist als wichtiges pathogenetisches Prinzip erst in den letzten Jahren erkannt worden. Sie kann durch verschiedene Grundkrankheiten, durch gewisse Karzinome und durch die multifaktoriellen Eigenschaften der zirkulierenden Tumorzellen im Blut verursacht werden und ist imstande, das endogene Gerinnungssystem zu aktivieren. Als Trigger für eine DIC kommen direkte oder indirekte Effektoren in Frage, z.B. benetzbare Oberflächen, Freisetzung von Gewebsthrombokinasen (aus Gefäßendothelien, karzinomatösen Geweben und aus Leukocyten), Antigen-Antikörperkomplexe und Hämolysen (PENICK und ROBERTS 1964), Destruktion von Plättchen, Eindringen von Thrombokinasen, Thrombin oder ähnlich wirkenden Substanzen.

Es resultiert eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit Defibrinierung des zirkulierenden Blutes, gefolgt von Ungerinnbarkeit bei gleichzeitigem Verbrauch der Faktoren II, V, VIII und Antithrombin. Die Thrombocyten werden agglutiniert und im entstehenden Fibrinnetz festgehalten. Daher sind Fibrinogenopenie bzw. Afibrinogenämie und Thrombocytenpenie sowie der Nach-

weis löslicher Fibrinmonomere die wesentlichen Laborbefunde. Gleichzeitig werden kleine Gefäße in einzelnen, gerade besonders beanspruchten Organen durch das ausgefallene Fibrin verschlossen, wobei es zu einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung mit schwer zu überwindendem Schock und/oder Organnekrosen kommt. Solche Zirkulationsstörungen können noch weiter gefördert werden, wenn eine Stromzeitvolumenverlangsamung persistiert, wie z.B. Herzinsuffizienz, Hypovolämie, erhöhte Viskosität, Hypoxien oder Infektionen, wobei es zu einer Katecholaminausschüttung kommt, die wiederum mit einer Arteriolenkontraktion bis hin zur Stase in den Kapillaren einhergeht. Dies führt zu Gewebshypoxie und Acidose des Wirtes mit einer lokalen Gewebs- und Zellschädigung, die eine weitere Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen fördert.

Außerdem muß berücksichtigt werden, daß gewisse Gewebe eine Hyperfibrinolyse induzieren können, z.B. Uterus, Lymphdrüsen, Prostata, Schilddrüse und Lunge (GROSS 1972). Die Aktivierung des fibrinolytischen Systems erfolgt meist sekundär nach vorangegangener intravasaler Aktivierung der Gerinnung, selten primär nach Manipulation an obengenannten Organen. Bei sekundärer Aktivierung kommt es zu Verbrauch von Plasminogen und Antiplasmin, zu proteolytischer Spaltung von Fibrin, aber auch vom Fibrinogen, zu Verbrauch der Gerinnungsfaktoren V und VIII und in geringem Maße von II und X, Bildung von Fibrin(ogen)spaltprodukten, die die Polymerisation der Fibrinmonomere sowie die Adhäsion und Aggregation der Thrombocyten hemmen. Durch Zusammenwirken dieser zwei Mechanismen resultiert ein phasenhafter Ablauf des Krankheitsgeschehens, der sich

infolge unterschiedlicher Beteiligung beider Mechanismen wie folgt charakterisiert.

- A) Vorwiegende Verbrauchskoagulopathie durch DIC (= positive DIC)
- B) Verbrauchskoagulopathie mit geringer sekundärer Fibrinolyse
- C) Verbrauchskoagulopathie mit überwiegender Hyperfibrinolyse (= negative DIC)
- D) primäre Hyperfibrinolyse

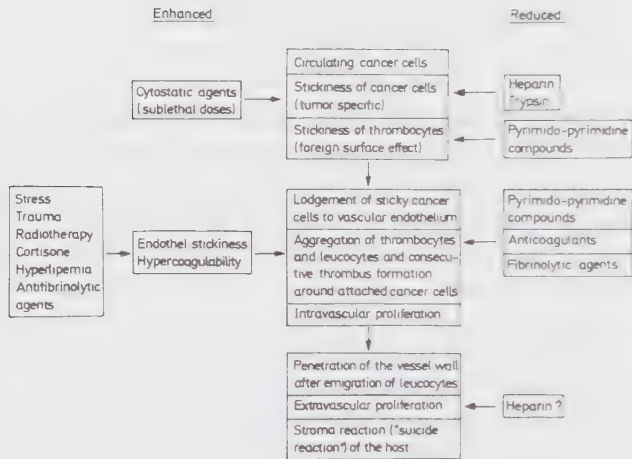
5.3 Andere Faktoren, die die Arretierungsphase beeinflussen

Durch eine Reihe von indirekten Effektoren, wie Streß (WOOD et al. 1961), Hyperlipidämie (CLIFFTON et al. 1961, MIKATA et al. 1962), Antifibrinolytika (CLIFFTON und AGOSTINO 1964), Cortison (WOOD et al. 1961, ALBERT und ZEIDMAN), Ellagsäure (AGOSTINO 1970), hochmolekulares Dextran (AGOSTINO 1976), Endotoxine (WOOD 1964, HILGARD und SCHMIDT 1975), durch Traumatisierung bestimmter Organe und Gefäßbezirke des Wirtes (FISHER und FISHER 1959, 1967, WOOD et al. 1961, AGOSTINO und CLIFFTON 1965, RUDENSTAM 1968) sowie Blutverlust oder Ischämie eines Organs (ROBINSON und HOPE 1962) kann das Gerinnungssystem weiter gestört und so die Arretierung zirkulierender Tumorzellen unterstützt oder sogar in entscheidender Weise ausgelöst werden (Abb. 21).

5.4 Hämolytische Anämie

Bei Schäden im Arteriolenbereich und/oder bei intravasculärer Gerinnung (wie bei positiver DIC) werden Erythrocyten durch feinste Fibrinstränge durchtrennt und es entstehen Fragmentocyten, die schnell abgebaut werden. Diese fragmentierten Erythrocyten sind imstande,

Abb. 21 Hemmende und fördernde Faktoren bei der Metastasierung durch im Blut zirkulierende Tumorzellen.
Links fördernde, rechts hemmende Faktoren.
(aus GASTPAR 1970)



ADP und Lipide freizusetzen und so eine bereits vorhandene intravasale Gerinnung zu verstärken (BRAIN et al. 1962, LOHRMANN 1970, BOULARD 1971)(Abb.22). Tumorembolien können eine partielle Okklusion ganzer Gefäßbezirke bewirken, hierdurch eine mechanische Schädigung der Erythrozyten auslösen (COHAN et al. 1972, GEHRMANN 1971, HILGARD u. GORDON-SMITH 1974, DUMONT et al. 1965, PROPP 1966, PRIBILLA 1971) und so eine DIC weiter unterstützen.

5.5 Verbrauchskoagulopathie bei Malignomen

Die DIC kann sich als Verbrauchskoagulopathie mit Blutung, auch als Minushämostasieopathie bekannt, oder als Thrombose, bekannt als Plushämostasieopathie, klinisch manifestieren (MARX 1976) (Abb. 23). Meistens bleibt die DIC aber hämatisch begrenzt (MARX 1976) und äußert sich in einer unterschiedlich intensiven Hyperkoagulabilität (WATERBURY und HAMPTON 1967, MILLER et al. 1967, DAVIES et al. 1969, BRUGAROLAS et al. 1973, GOODNIGHT 1974, SLICHTER und HARKER 1974 und BRODSKY 1974). Hyperfibrinolyse beobachtet man dagegen vorwiegend bei Lebererkrankungen, Leukosen, Prostatakarzinomen und besonders in Geweben, die reich an fibrinolytischen Gewebsaktivatoren sind. Weiterhin können eine intensive Zytostatika- oder Radiotherapie zu einer verstärkten Hyperkoagulabilität führen (ELIAS 1975, MARX 1976, AGOSTINO und CLIFFTON 1965). Diese Fibrinogen-Fibrinkomplexe können zu den Strömungsfaktoren gerechnet werden, die z.T. für die Haftung von Tumorzellen verantwortlich sein können.

Abb. 22 Schematische Darstellung der pathogenetischen Zusammenhänge zwischen metastasierendem Carcinom, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), und Erythrocytenfragmentation. (aus LOHRMANN 1974)

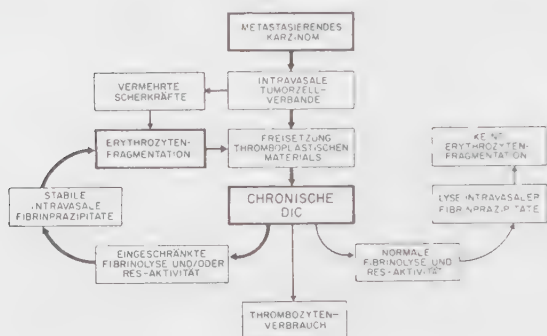
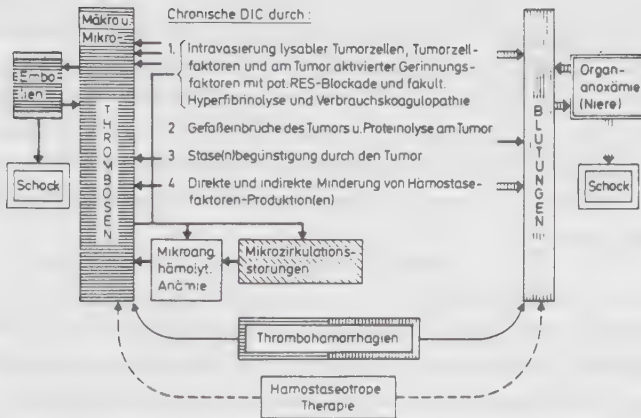


Abb. 23 (aus MARX 1976)



Wichtige klinisch-hämostaseologische Komplikationen bei metastasierenden soliden Malignomen (aus R. MARX: Wichtige klinisch-hämatologische Phänomene bei Malignomen, Schattauer, Stuttgart 1976)

5.6 Medikamentöse Prophylaxe einer DIC mit Heparin

Heparin hat einen günstigen Effekt auf eine positive DIC. Die Substanz verhindert ein weiteres Fortschreiten einer bestehenden DIC, kann eine DIC aber nicht unmittelbar beheben. Man sollte Heparin daher als Unterstützungsmaßnahme betrachten, die eine Arretierung zirkulierender Tumorzellen am Gefäßendothel reduzieren und eventuell die in der Zirkulation vorhandenen Mikrometastasen für Zytostatika und/oder das Immunsystem des Wirtes zugänglicher machen und somit deren effektive Vernichtung und Verdauung bewerkstelligen kann.

5.7 Arretierung von Tumorzellemboli in den Lungengefäßen

HILGARD und GORDON-SMITH (1974) konnten durch Anwendung von i.v. implantierten Walker-256-Karzinomzellen zeigen, daß diese Zellen teils von Thrombozyten, teils von Fibrin umgeben waren. Gleichzeitig bemerkten sie, daß die Plättchenzahl im Blut steil abfiel. Dieses wurde von den Verfassern als eine massive Plättchenaggregation, bedingt durch die massenhaft in den Lungengefäßen arretierten Tumorzellemboli erklärt. So scheinen diese Thrombozyten eine gewisse Mediatorfunktion bei der Tumorzellhaftung am Gefäßendothel auszuüben (GASIC 1973, GASTPAR 1976). Außerdem konnte ZEIDMAN (1961, 1962) in seinen drei verschiedenen, voneinander unabhängigen kinematographischen Untersuchungsreihen zeigen, daß auch die Zellrigidität der verschiedenen Tumorzellen bei der Arretierung eine Rolle spielt.

5.8 Die Eigenschaften des Endothels am Orte der Arretierung

Auf der anderen Seite muß man auch die Eigenschaften des lokalen Endothels berücksichtigen, z.B. die Wechselwirkung zwischen der Oberfläche des Endothels und der Tumorzelle, Veränderungen der elektrostatischen Ladungen der Zelloberflächen (GASIC 1962), Endothellücken, zufällige Endothelläsionen im Rahmen des normalen Endothelzellturnover (LUDWIG 1974), sowie Schädigung des Endothels durch Traumen (AGOSTINO und CLIFFTON 1965, BOERYD und RUDENSTAM 1967) oder Radiotherapie (ZEIDMAN und FIEDLER 1970).

5.9 Leukozyten und Endothelläsion am Ort der Arretierung

Intravitalmikroskopische Untersuchungen (ALLISON et al. 1955) ergaben, daß in Bereichen, wo Tumorzellen hafteten, eine deutliche Endothelläsion mit Ansammlung von Leukozyten stattfindet. Die Leukozyten penetrierten zuerst durch die Läsion und die Tumorzellen folgten. So darf man annehmen, daß die Leukozyten als Wegbereiter der Tumorzellemigration dienen, indem sie eine Bresche zwischen zwei Endothelzellen brechen. In diese Lücken schicken die Tumorzellen zuerst pseudopodienartige Zellfortsätze, um anschließend vollständig hindurchzuschlüpfen (MITTERMAYER 1968). Die Mitwirkung lysosomaler Enzyme aus Leukozyten dürfte für die Auflockerung und Öffnung der Endothelverbindungen eine entscheidende Rolle spielen (HUMBLE et al. 1956). So spielt sich hier wieder eine lokale Wundheilungsphase ab.

5.10 Die Wirkung von Aggregationshemmern auf diese Pilot-Leukozyten

Wie schon erwähnt wurde (4.2.4), könnte die Anwendung von Aggregationshemmern die lysosomale Aktivität der Granulozyten inhibieren und so die Eigenschaft der Leukozyten als Wegbereiter herabzusetzen.

5.11 Heparinwirkung auf die Oberfläche von Endothelzellen, Tumorzellen, u.s.w.

Neben der polyvalenten, gerinnungshemmenden Wirkung des stark sauren Heparinmoleküls muß vor allem sein Einfluß auf die Oberflächen verschiedener Zellen berücksichtigt werden (WILKINS 1967, GASTPAR u. WEISSGERBER 1978). Heparin wird nicht nur an Tumorzellen adsorbiert, wodurch ihre elektronegative Ladung verstärkt (HAGMAR u. NORBY 1970, HAGMAR 1972) und ihre kataphoretische Mobilität verändert wird (SUEMASU u. ISHIKAWA 1970), sondern auch an Endothelzellen gebunden (HIEBERT 1978), so daß die Haftung der Tumorzellen an das Gefäßendothel durch den Aufbau bipolarer elektro-negativer Ladungen verhindert werden kann (MILLAR u. KETCHAM 1974). Tatsächlich wird die Zirkulationsdauer intravenös transplantierte Tumorzellen im Blut durch konsequente Heparinisierung signifikant verlängert (AMBRUS et al. 1956 und KOIKE 1964). So wird die Arretierung von Tumorzellen, durch die Anwendung von Heparin, beeinträchtigt.

6. DIE PENETRATION VON TUMORZELLEN IN DAS PERIVASKULARE

GEWEBE

Neben der Metastasierung stellt die Penetration eines Tumors in das perivaskuläre Gewebe ein weiteres Merkmal der Malignität dar. Die Aktion des Tumors besteht aus Destruktion und Lokomotion, d.h. einerseits aus der Zerstörung von Grundsubstanz und Gewebsstrukturen durch lysosomale Hydrolasen, andererseits aus der Entfaltung der Eigenbeweglichkeit von Tumorzellen in dem freigelegten Raum. Die Reaktion des Wirtes tritt als unspezifische Entzündungsreaktion mit Vermehrung des

ortsständigen Bindegewebes und Neubildung von Gefäßen in Erscheinung. Dieser ganze Vorgang der Emigration von Tumorzellen wurde schon in den vorhergehenden Kapiteln beschrieben. Die Fibrinbildung in der Tumor-Wirt-Zwischenzone kann von Tumor wie Wirt ausgelöst werden, so daß eine genaue Aussage über den Ursprung der thromboplastischen Aktivität oft nicht möglich ist.

6.1 Die Funktion der Lymphozyten nach der Penetration

Beobachtungen von GASTPAR (1970) weisen darauf hin, daß Tumorzellen oft schon kurz nach ihrer Emigration in das perivaskuläre Gewebe mit Lymphozyten in Kontakt kommen. Hierdurch wird einmal die Mobilität der Tumorzellen herabgesetzt. GASTPAR beobachtete außerdem, daß diese Tumorzell-Lymphozyten-Komplexe teilweise von einer Fibrinhülle umgeben waren. Er schloß daraus, daß diese Lymphozyten möglicherweise als Substratdonatoren für eine beginnende Metastasierung betrachtet werden könnten.

6.2 Die Wirkung von Aggregationshemmern auf perivaskuläre Lymphozyten

Wenn man davon ausgeht, daß die Anwendung von Aggregationshemmern eventuell die Lymphozytenproliferation herabsetzen kann, könnte man proponieren, daß die Anzahl von Lymphozyten im perivaskulären Gewebe so weit vermindert werden kann, daß die Wahrscheinlichkeit, daß diese Zellen mit Tumorzellen in Kontakt kommen, verringert wird.

6.3 Die Bedeutung des Fibrins während der extravaskulären Tumorausbreitung

O'MEARA beschrieb 1958 als erster die Anwesenheit von Fibrinnetzen um einzelne oder Nester von Tumorzellen. Es gelang ihm, einen thromboplastischen Faktor aus dem Gewebe zu extrahieren, bekannt als Cancer Coagulative Factor (CCF). Er schloß daraus, daß die Bildung von Fibrindepots unmittelbar vor der Penetrationsfront als Leitschiene für diese fungieren kann. Daher spielt die Bildung des von ihm früher als Cancer Coagulative Factor bezeichneten Thromboplastins eine wichtige Rolle bei der Penetration. Nach O'MEARA benötigt der sich ausbreitende Tumor außerdem Blut, das durch die Kapillarisierung entlang des Fibrinnetzwerkes, welches das Tumorgewebe einhüllt, herangeführt wird. Auch Beobachtungen anderer Forscher bestätigten diese Theorie (LAKI et al. 1960, LAKI und YANCEY 1968).

Die Fibrinfäden scheinen somit als Leitschiene für den Eintritt der Fibroblasten und damit der Kapillaren in den Tumor zu fungieren. Sicher handelt es sich dabei nicht nur um Gerinnungs-, sondern auch um Präzipitations- und Gelierungsvorgänge, die u.a. durch den fibrinstabilisierenden Faktor XIII (YANCEY und LAKI 1972) und den Tumor-Angiogenesis-Faktor (FOLKMAN 1974) stimuliert werden und mit gleichzeitig ablaufenden fibrinolytischen Vorgängen eng korreliert sind (REICH 1973, GOLDBERG 1974, WACHSMAN und BIEDLER 1974). Im Gegensatz zu der Theorie von O'MEARA (1958) zeigte JONES (1969) an umfangreichem Material, daß die Anwesenheit von Fibrinniederschlägen für die Tumorpenetration doch eine weniger bedeutende Rolle zu spielen scheint als man vermutet hatte. Da hierüber jedoch kaum neuere Untersuchungen vorliegen, bleibt die extravasale Fibrinbildung im Zusammenhang mit der Tumorpenetration in ihrer endgültigen Bedeutung vorerst ungeklärt.

7. METASTASIERUNG

7.1 Die Wirkung von Heparin auf die Metastasierung

Im Widerspruch zu dem wachstumhemmenden Effekt von Heparin nimmt die durchschnittliche Zahl an Lungenmetastasen und das totale Volumen der Lungenmetastasen bei Anwesenheit des Primärtumors unter dem Einfluß von Heparin zu (HAGMAR u. BOERYD 1968). Die Erhöhung der Metastasenzahl und die Vergrößerung der Metastasen wurde auf eine durch Heparin induzierte frühzeitige Dissoziation von Zellaggregaten bzw. vereinzelter Zellen zurückgeführt. Heparin scheint somit bei einzelnen Tumoren einen fördernden Effekt auf die Dissemination pulmonaler Tumoren auszuüben. (BOERYD 1974, AMBRUS et al. 1956, KOIKE 1964). Hierdurch wird das Metastasierungsmuster verändert, was zu einer Zunahme der pulmonalen Metastasen bei heparinbehandelten Tieren führen kann.

7.2 Die Wirkung von Phenprocoumon und Warfarin auf die Metastasierung

HAGMAR und BOERYD (1969) untersuchten die Wirkung von Phenprocoumon. Diese Substanz übte keinen hemmenden Effekt auf das Wachstum des Primärtumors aus, wie z.B. Heparin, reduziert aber im Gegensatz zu Heparin die Metastasierungsrate und das Volumen von Lungenmetastasen.

Beobachtungen von BERKARDA et al. (1974) bei metastasierendem Lewis-Lung-Karzinom zeigten, daß eine Antikoagulierung mit Heparin auf die Lungenmetastasen keinen signifikanten Einfluß ausübte. Aber durch eine kontinuierliche Therapie mit dem Oxycoumarinderivat Warfarin konnte die Metastasierungsrate auf 8 % der Kontrollgruppe gesenkt werden. Von weiterer klinischer

Bedeutung sind die Tieruntersuchungen von RYAN et al. (1969) über eine chirurgische Therapie unter gleichzeitiger Warfarin - Therapie. Bei einem Mammaadenokarzinom kam es zu einem Anstieg der Heilungsquote von 29 % auf 53 %. Leider ist der Mechanismus der nachgewiesenen cytostatischen und antimetastatischen Wirkungen der Cumarinderivate bisher nicht geklärt worden.

7.3 Der Einfluß von Aggregationshemmern auf die Metastasierung

GASIC u. GASIC stellten schon 1962 fest, daß eine Vorbehandlung von Mäusen mit Neuraminidase zu einer signifikanten Verminderung der Lungenmetastasenfrequenz nach intra-venöser Tumorzelltransplantation führt. Weitere Untersuchungen ergaben dann, daß durch Neuraminidase eine ausgeprägte Thrombocytopenie bei den Tieren induziert wird und daß umgekehrt dieser antimetastastische Effekt durch Plättchentransfusionen aufgehoben werden konnte (GASIC et al. 1968).

GASTPAR (1970) wies dann nach, daß die unmittelbar tödliche Tumorzellembolierate bei Ratten nach intra-venöser Transplantation von 1×10^6 Walker-256-Carcinosarkomzellen durch Vorbehandlung mit den Thrombocytenaggregationshemmern Dipyridamol (Persantin) und verschiedenen anderen Pyrimido-Pyrimidinderivaten, wie RA 233 und VK 744 signifikant gesenkt werden kann (Abb. 24). Gleichzeitig verminderten diese Substanzen dosisabhängig signifikant die intravitalmikroskopisch meßbare Haftungstendenz der zirkulierenden Tumorzellen am Endothel der Mesenterialgefäße (Abb. 25) und den unmittelbar nach der Tumorzelltransplantation resultierenden Thrombocytensturz (Abb. 26) (GASTPAR 1972). Ähnliche Ergebnisse konnten auch mit den Aggregationshemmern Bencyclan (Fludilat), Pentoxifyllin (Trental) und Sulfinpyrazon (Anturano) erzielt werden (GASTPAR 1973, 1974, 1978).

Abb. 24 Probit-Gerade für die Hemmung der tödlichen Tumorzellemlie bei Ratten durch die Pyrimido-Pyrimidin-Derivate Dipyridamol (RA 8), Mopidamol (RA 233) und VK 744, sowie durch Bencyclan und Pentoxifyllin (BL 191) nach intravenöser Transplantation von 1×10^6 Walker-256-Carcinosarkomzellen. (aus GASTPAR 1977)

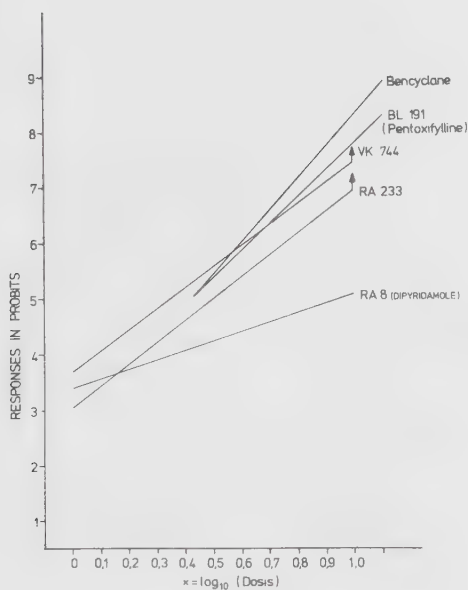


Abb. 25 Trombocytenreduktion im Venenblut überlebender Ratten 30 Minuten nach intravenöser Transplantation von 1×10^6 Walker-256-Carcinomsarkomzellen nach Vorbehandlung mit den Pyrimidopyrimidiaderivaten RA 8, RA 233 und VK 744 sowie Bencyclan und Pentoxifyllin (aus GASTPAR 1977)

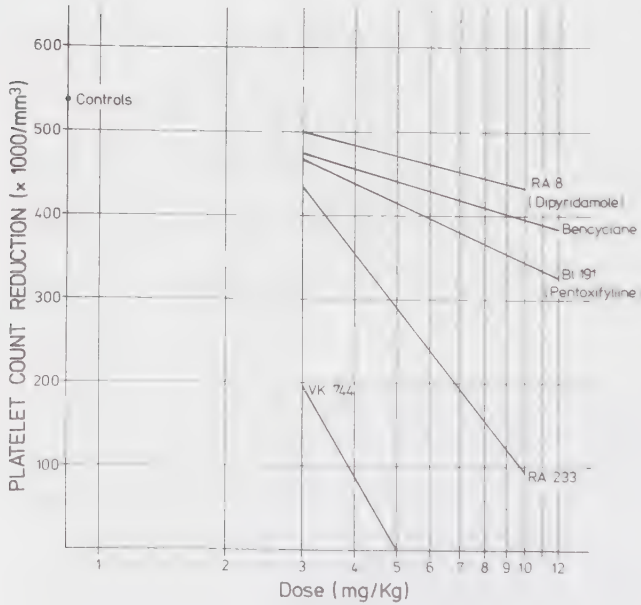
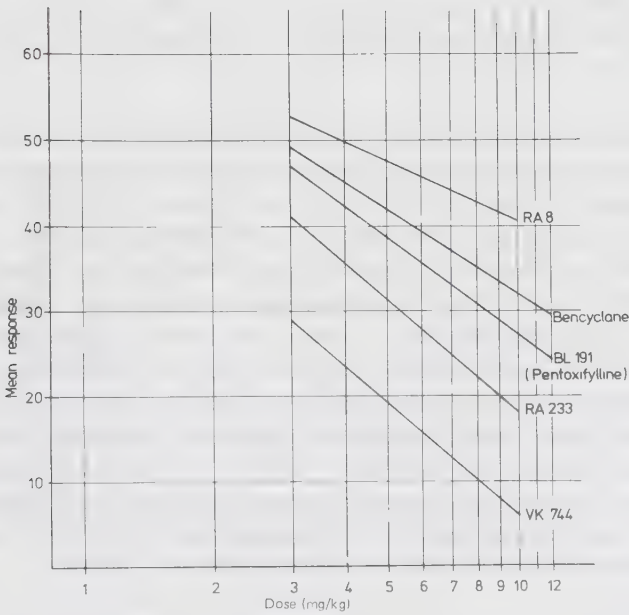


Abb. 26 Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Hemmung der Cancer Cell Stickiness am Gefäßendothel des Rattenmesenteriums während einer Beobachtungszeit von 30 Minuten nach intravenöser Transplantation von 1×10^6 Walker-256-Carcinosarkomzellen nach Vorbehandlung mit den Pyrimido-Pyrimidin-Derivaten R 8, RA 233 und VK 744, sowie Bencyclan und Pentoxifyllin. (aus GASTPAR 1977)

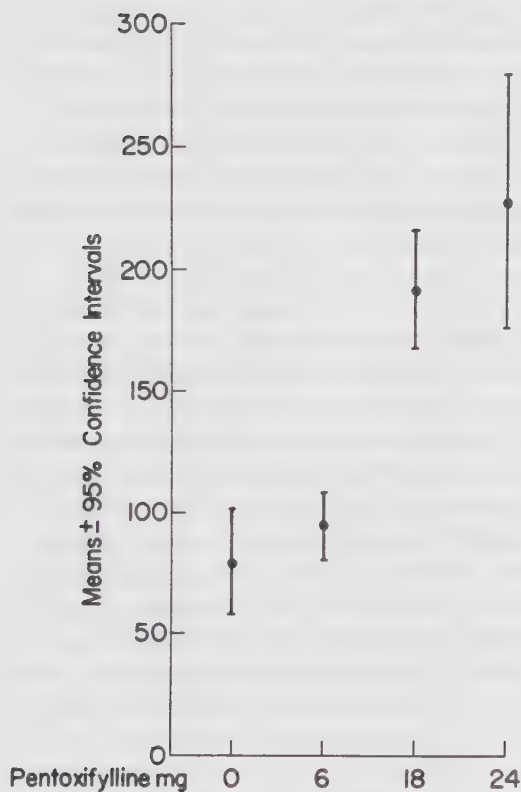


SCHUMANN (1976) konnte ebenfalls eine Hemmung der Haftungstendenz von Tumorzellen in vivo und in vitro nachweisen, und GASIC et al. (1973) berichteten mit dem Aggregationshemmer Aspirin bei einigen, z.T. spontan metastasierenden Mäusetumoren über einen teilweise signifikanten Abfall der Metastasierungsrate. Schließlich konnte gezeigt werden, daß die Aggregationshemmer RA 233 (Abb.27), Bencyclan und Pentoxifyllin in der Lage sind, die Zirkulationsdauer intravenös injizierter, ^{32}P -markierter Tumorzellen im Blut von Mäusen in therapeutischer Dosierung signifikant zu verlängern (AMBRUS et al. 1978, GASTPAR et al. 1977, 1978).

Demgegenüber konnten WOOD u. HILGARD (1972) keinen signifikanten Einfluß von Aspirin auf die Metastisierungsfrequenz nach intravenöser Transplantation von V_2 -Carcinosarkomzellen bei Kaninchen nachweisen. Die Zahl der Mäuse, bei denen nach intravenöser Transplantation von 5×10^5 Lewis-Lung-Carcinomzellen Lungenmetastasen auftraten, wurde zwar durch intraperitoneale Vorbehandlung der Tiere mit Aspirin, Bencyclan und RA 233 reduziert. Auf die Rate der unmittelbar tödlichen Tumorzellembolie hatte die Vorbehandlung mit den Aggregationshemmern hingegen keinen Einfluß und die Anzahl der Lungenmetastasen bei den befallenen Tieren stieg durch die Vorbehandlung mit allen drei Substanzen deutlich an (HILGARD et al. 1976).

Die Ursachen für die Diskrepanzen in den einzelnen Untersuchungsergebnissen sind im Moment kaum erklärbar. Neben der Anwendungsart (i.v., i.p., p.o.) und den Blutspiegeln der relativ kurzzeitig wirkenden Aggregationshemmern spielt der Transplantationsweg,

Abb. 27 Zirkulationsdauer intravenös transplanteder, ^{32}P -markierter Ehrlich-Asciteskarzinomzellen (2.5×10^7) bei Mäusen nach Vorbehandlung mit verschiedenen Dosen des Pyrimido-Pyrimidin-Derivates Mopidamol (RA 233). Mittelwerte mit Variationskoeffizienten, $n = 10$ für jede Dosisgruppe.
(aus AMBRUS et al. 1978)



die Zahl der transplantierten Tumorzellen und vor allem die Art des transplantierten Tumors eine entscheidende Rolle (GASTPAR 1976). Die von GASIC et al. (1976) veröffentlichten Befunde an 12 Mäuse- und 29 menschlichen Tumoren lassen aber deutlich erkennen, daß enorme tumorspezifische Unterschiede zwischen der aggregierenden, prokoagulatorischen und fibrinolytischen Aktivität der einzelnen Tumorzellen bestehen, wobei auch noch die Korrelation der drei verschiedenen Aktivitäten in den einzelnen Tumorzellen große Unterschiede aufweist. Tumorzellen mit hoher Aggregationsaktivität hemmen die Plättchenaggregation in vitro durch die ADP-Hydrolase Apyrase. Dies weist darauf hin, daß solche Tumorzellen zuerst die Freisetzung von Adeninnucleotiden und sekundär eine Plättchenaggregation induzierten (GASIC et al. 1976).

Sowohl die Pyrimido-Pyrimidinderivative Dipyridamol und RA 233, das Methylxanthinderivat Pentoxifyllin als auch Bencyclan sind Inhibitoren des Enzyms Diphosphodiesterase (PDE) (ROZENBERG u. WALKER 1973), wodurch ein Anstieg des cyclischen AMP-Gehalts in den Thrombocyten (SAZMANN u. WEISSENBERGER 1972) - vor allem der Membran-assoziierten cAMP (AMER u. MAYOL 1973) - resultiert. Das cAMP besitzt eine zentrale Stellung im intrazellulären Energiestoffwechsel. Je höher der cAMP-Gehalt der Thrombocyten, desto geringer ist ihre Aggregationstendenz (SCHNEIDER 1974). Der intrazelluläre cAMP-Pool wird durch zwei Enzyme gesteuert, die Adenylcyclase, welche die cAMP-Bildung, und die cAMP-Phosphodiesterase (PDE), die seinen Abbau katalysiert. Dipyridamol, RA 233, Bencyclan und Pentoxifyllin hemmen zwar in hohen Dosen die cAMP-PDE (STEFANOVICH et al. 1973), haben jedoch auf den cAMP-Gehalt menschlicher Thrombocyten und die Plättchenaggregation in vitro in physiologischen Dosen nur einen geringen Einfluß. Die

Diskrepanz zwischen nachgewiesener guter in-vivo-Wirkung der Substanzen und ihrem vergleichsweise nur geringen Effekt in vitro konnte erst in jüngster Zeit geklärt werden. WEITHMANN (1980) konnte nämlich zeigen, daß Pentoxifyllin in physiologischer Dosierung die Biosynthese und/oder die Freisetzung des biologisch hochaktiven Aggregationshemmers Prostacyclin in den Endothelzellen stimuliert, welches seinerseits über eine Stimulierung der Adenylcyclase einen deutlichen Anstieg des cAMP-Gehaltes in den Plättchen in vivo induziert. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, daß Pentoxifyllin die Wirkung von Prostacyclin auf den Plättchen-cAMP-Gehalt und die Aggregationshemmung menschlicher Thrombocyten in vitro potenziert, was wahrscheinlich auf die zusätzliche Hemmung der cAMP-PDE zurückzuführen ist. Ähnliche Ergebnisse konnten mit dem Aggregationshemmer Dipyridamol erzielt werden (MASOTTI et al. 1979, BLASS et al. 1980).

cAMP hat aber nicht nur einen wesentlichen Einfluß auf die Integrität der Plättchen, sondern steuert auch die Mitosearretierung durch Chalone (IVERSEN 1969). Transformierte Zellen weisen eine niedrigere Konzentration an cAMP auf als entsprechende Normalzellen (SHEPPARD 1973) und in verschiedenen Tumorzellkulturen konnte nachgewiesen werden, daß cAMP eine Proliferationshemmung bewirkt (KELLER 1972, RYAN u. HEIDRICK 1968, GERICKE u. CHANDRA 1968). Andererseits ist die PDE-Aktivität leukämischer Lymphocyten fünf- bis zehnmal höher als die normaler Lymphocyten (HAIT u. WEISS 1977).

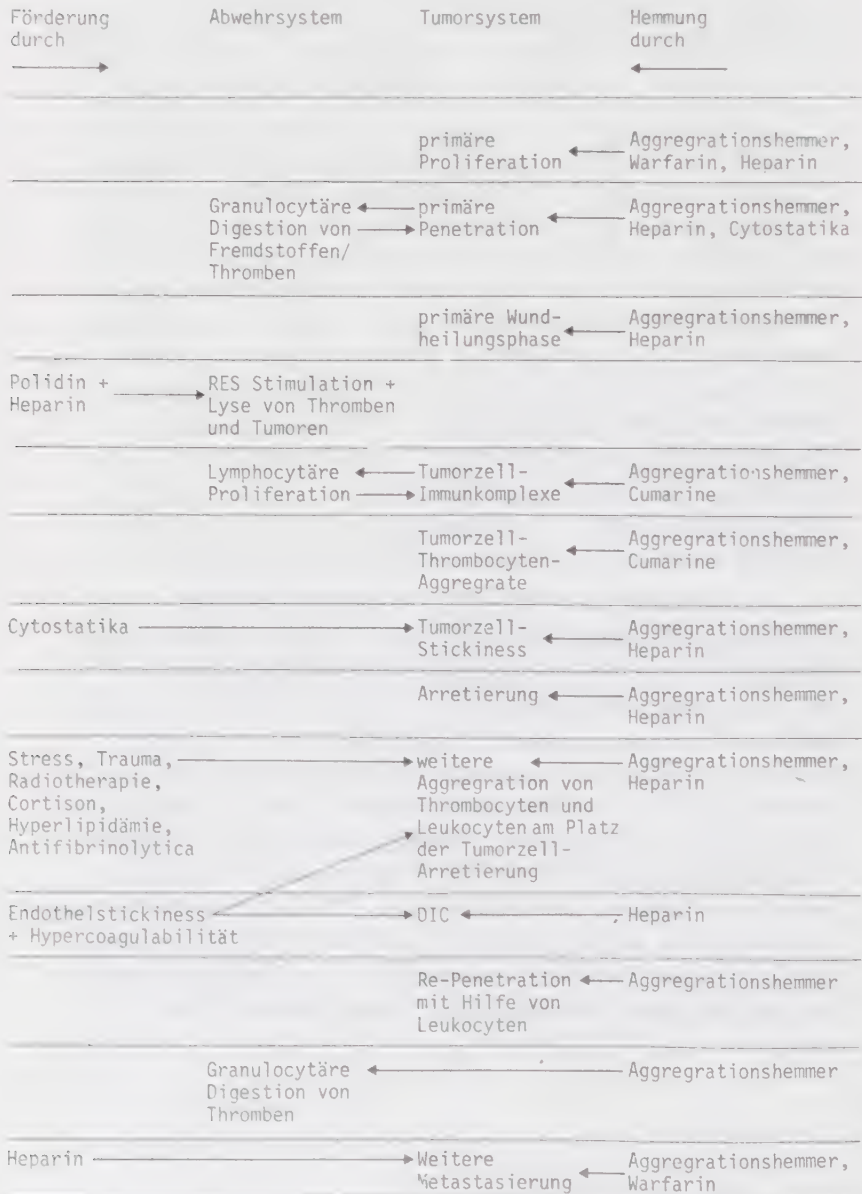
Es spricht somit einiges dafür, daß die als PDE-Inhibitoren wirkenden Aggregationshemmer Dipyridamol, RA 233, Pentoxifyllin und Bencyclan u.U. über eine Stimulierung der Prostacyclinfreisetzung aus den Endothelzellen und eine Hemmung der cAMP-PDE einen direkten Einfluß auf die Tumorzellen über eine Hemmung des cAMP-Umsatzes ausüben. Das Xanthinderivat Theophyllin hat eine prophylaktische Wirkung auf das durch CELO-Viren induzierte Tumorstadium (REDDI u. CONSTANTINIDES 1972). Unveröffentlichte Untersuchungen von YOUNG vom Sloan-Kettering-Institut deuten ebenfalls in diese Richtung, nachdem der ^3H -Thymidineinbau in menschliche Leukämiezellen durch RA 233 gehemmt wird. Kürzlich konnte GORDON et al. (1979) zeigen, daß durch tägliche Gabe von 12 mg/kg Pentoxifyllin i.p. die Frequenz an spontanen Lungenmetastasen von zwei syngen Tumoren - dem Wilms-Tumor der Ratte (Nephroblastom) und dem C 1300 Neuroblastom der Maus - signifikant gesenkt werden kann ($p < 0.01$), während auf das NIH-Nierenadenocarcinom der Maus kein Effekt nachgewiesen werden konnte. Präliminäre Untersuchungen von AMBRUS et al. (1980) ergaben schließlich, daß RA 233 eine vergleichbare Wirkung auf die drei syngen Tumoren hat und daß der antimetastatische Effekt der beiden Aggregationshemmer durch gleichzeitige Gabe von Dibutryl-cAMP potenziert werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Rolle des Immunsystems als auch der intra- und extravasalen Blutgerinnung bei Wachstum und Metastasierung bösartiger Geschwülste begegnet in den letzten Jahren nicht nur zunehmendem wissenschaftlichen sondern auch klinischem Interesse. Über den komplexen Einfluß des Immun- und Gerinnungssystems auf maligne Tumoren als auch über die mannigfaltigen Beziehungen zwischen Haemostase und Immunsystem liegen zwar in der Zwischenzeit einige - zum Teil widersprüchliche - Übersichtsreferate vor, doch fehlen meines Wissens bisher zusammenfassende Arbeiten, die sich mit dem Problem der gegenseitigen Beeinflussung beider Systeme bei ihrer Wirkung auf Tumorstadium und Metastasierung und den möglichen Interferenzen durch Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmern auseinandersetzen. Diese engen und komplexen Beziehungen und die durch Medikamente möglicherweise auslösbaren Interaktionen fanden im Rahmen der Dissertation besondere Berücksichtigung.

Sowohl während der Proliferationsphase mit ihren exsudativen und reparativen Vorgängen, als auch während der Transport-, Arrestierungs- und Penetrationsphase der Metastasierung laufen mannigfaltige und komplexe Interaktionen zwischen Immun-, Gerinnungs- und fibrinolytischem System ab. Es besteht auch auf Grund heutiger Kenntnisse kein Zweifel mehr darüber, daß Antikoagulantien, Fibrinolytika und Thrombozytenaggregationshemmer das während aller Phasen einer malignen Erkrankung involvierte Immun-, Gerinnungs- und fibrinolytische System in komplexer Weise induzieren und damit das Wachstumsverhalten und Metastasierungsmuster bestimmter experimenteller maligner Tumoren beeinflussen können (Tab.10).

Tabelle 10: Zusammenfassende Darstellung fördernder und hemmender Faktoren auf das Abwehr- und Tumorsystem



Heparin, Coumarinderivate und Fibrinolytica hemmen nicht nur die Entstehung von Krebsthrombosen, sondern haben darüber hinaus einen günstigen klinischen Effekt auf die bei metastasierenden Malignomen und systemischen malignen Erkrankungen häufiger zu beobachtende DIC mit konsekutiver Verbrauchskoagulopathie und daraus resultierenden manchmal tödlichen Blutungsdiathesen (MARX 1976). Über eine auxiliäre Behandlung mit Antikoagulantien, Fibrinolytica bzw. Thrombocytenaggregationshemmern bei fortgeschrittenen Stadien des Krebses, der Metastasierung, sowie bei systemischen malignen Erkrankungen liegen bereits mehrere positive klinische Studien vor (GASTPAR 1979). Diese sind zwar nicht nur hinsichtlich ihrer Ausgangssituation absolut ungleich, sondern auch in Bezug auf ihre qualitativen und quantitativen Aussagen sehr unterschiedlich (LUDWIG 1974). Man darf aber nichts desto weniger als erwiesen ansehen, daß eine medikamentöse Antikoagulation einen günstigen Einfluß auf den Verlauf maligner Erkrankungen ausübt, die Angriffschancen cytostatischer und radiologischer Maßnahmen bei letztlich aussichtslosen Verläufen verbessert und die Überlebenszeit der Patienten verlängern kann. In dieser Tendenz stimmen alle Studien - so unvergleichbar sie auch sonst sind - überein (GASTPAR 1979).

Daß Heparin, Coumarinderivate und Fibrinolytica in unterschiedlicher Weise zumindest im Tierexperiment eine signifikant hemmende Wirkung auf Wachstum und Metastasierung verschiedener, auch syngener maligner Tumoren ausüben, besteht heute kein Zweifel mehr. Gleichzeitig kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß zumindest Heparin - möglicherweise durch seine starke elektronegative Ladung - durch Interferenzen

mit dem Immunsystem unter bestimmten Umständen einen negativen Einfluß auf das Abwehrsystem des Wirts haben kann. Bestimmte Aggregationshemmer scheinen durch ihren hemmenden Einfluß auf die Bildung von Thrombocytenadhärenten und Immunkomplexen an zirkulierende Tumorzellen nicht nur eine arretierungshemmende und damit antimetastatische, sondern darüber hinaus auch eine proliferationshemmende Wirkung auf verschiedene maligne Tumoren auszuüben. Ihr Wirkungsmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer durch Prostacyclinliberierung und Phosphodiesterasehemmung induzierten Stimulation des cAMP-Pools (WEITHMAN 1980) in den Membranen der Thrombocyten und Tumorzellen. Bekanntlich steuert die cAMP auch die Mitosearretierung durch Chalone (IVERSEN 1969). Darüber hinaus scheint aber einer Hemmung der Thrombocytenaggregation auch insofern eine klinische Relevanz bei malignen Erkrankungen zuzukommen, als während ihrer irreversiblen Aggregation aus den α -Granula der Plättchen ein Wachstumsfaktor für Tumorzellen freigesetzt zu werden scheint (HARA et al. 1980). Andererseits kann durch Immunreaktionen verschiedener Art eine Plättchenaggregation mit Release Reaction ausgelöst werden (PFUELLER und LÜSCHER 1974). An diesem zuletzt nochmals herausgestellten Beispiel sei noch einmal die enge Verzahnung des Immun- und Hämostasesystems bei malignen Erkrankungen und ihre Beeinflußbarkeit demonstriert, deren Interaktionen noch weitergehender Aufklärung bedürfen.

LITERATURVERZEICHNIS

Abrahams, D.G., S.Howarth: A periphereal action of heparin.
Brit.Heart J. 12 (1950) 429

Abramson, D.I., S.Tuck, L.S.W. Chu, C.C.Agustin, S.W.Lee:
Vascular effects of heparin. Vasc.Disease 1 (1964) 180

Adelsberger, L, N.H.Becker: Effect of cancer supernatants
on normal red blood cells. Lab. Invest. 14 (1965) 40

Agostino, D., E.E.Clifton: Organ localization and the effect
of trauma on the fate of circulating cancer cells. Cancer
Res. 25 (1965) 1728

Agostino, D.: Enhancement of pulmonary metastases following
the intravenous infusion of a suspension of ellagic acid.
Tumori 56 (1970) 29

Agostino, D.: The effect of high molecular dextran on coagu-
lation and metastases. Tumori 62 (1976) 245

Ahlquist, R.P.: Action of various drugs on arterial blood
flow of pregnant uterus. J. American pharm. Ass. 39 (1950)
370

Albert, D., I.Zeidman: Relation of glucocorticoid activity
of steroids to number of metastases. Cancer Res. 22 (1962)
1297

Allison, F. Jr., M. R. Smith, W. B. Wood, Jr.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. The inflammatory reaction to thermal injury as observed in the rabbit ear chamber. *J. Exper. Med.* 102 (1955) 655

Ambrose, E. J., Easty, D. M. and Jones P. C. T.: Specific reactions of polyelectrolytes with surfaces of normal cells and tumor cells. *Brit. J. Cancer* 12 (1958) 439

Ambrose, E. J.: Possible mechanism of the transfer of information between small groups of cells. In: A. V. S. Derenck, J. Knight (eds.): Cell differentiation. Ciba Foundation Symposium on Cell Differentiation. Churchill, London 1967, p. 101

Ambrus, J. L., C. M. Ambrus, J. W. Brian, M. F. Goldberg, J. W. E. Harrison: Study of metastasis with the aid of labeled ascites tumor cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 63 (1956) 938

Ambrus, J. L. and Ambrus C. M.: Blood coagulation in neoplastic disease. - In: H. Gastpar (Herausg.): *Onkohaemostasologie*, Schattauer, Stuttgart 1976, S. 167-193

Ambrus, J. L., C. M. Ambrus, H. Gastpar: Study of platelet aggregation in vivo VI. Effect of a pyrimido-pyrimidine derivative (RA 233) on tumor cell metastasis. - *J. Med.* 9 (1978) 183

Ambrus, J. L., H. Gastpar, et al.: Unveröffentlichte experimentelle Untersuchungen 1980

Amer, M. S., R. F. Mayol: Studies with phosphodiesterase. III. Two forms of the enzyme from human blood platelets. *Biochem. Biophys. Acta* 149 (1973) 309

Attar, S., P.Hanashiro, Mansberger,J., McLaughlin,
H.Firminger, R.A.Cowely: Intravascular coagulation
reality or myth? Surgery 68 (1970) 27

Austen, K.F., Z.A.Cohn: Contribution of serum and cellu-
lar factors in host defense reactions. I. Serum factors
in host resistance. N. England J. Med. 268 (1963) 933,
994

Baldwin, R.W., M.R.Price, R.A.Robins: Significance of
serum factors modifying cellular immune responses to
growing tumors. Brit. J. Cancer Res. 28 (1972) Suppl.1,3

Baldwin, R.W.: Immunological aspects of chemical carcino-
genesis. Adv. Cancer Res. 18 (1973) 1

Barnhart, M.I.:Cellular Fibrinogen. Thrombos.Diathes.
haemorrhagica (Stuttg.) 10 (1964) Suppl. 13

Barnhart,M.I., Baechler,C.A.: Endothelial cell physio-
logy: perturbations and responses. In: E.F.Mammen (ed.)
Seminars in Thrombosis and Hemostasis. Vol 5, Stratton,
New York 1978, p. 50-86

Baserga, B., P.B.Putony, S.Tyler, N.B.Watsman: The dose
response relationship between the number of embolic tu-
mor cells and the incidence of blood borne-metastases.
Brit. J. Cancer 14 (1960) 173

Battezzatti, M., J.Donini: The lymphatic System, Picciu,
Padua 1972

Beisel, N.R.: Metabolic response to infection. In:
W.P. Creger, C.H.Coggins and E.W.Hancock (ed.), Annual
Review of Medicine. 26 (1975) 9

Berger, T.: The metastasis of carcinoma with special reference to the spleen. Acta path. microbiol. scand., Suppl. 188 (1967)

Berkarda, F.B., J.B.D'Souza, R.F.Beckmeier: The effect of anticoagulants on tumor growth and spread in mice. Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 15 (1974) 99

Blass, K.E., H.U.Block, W.Förster, K.Pönicke: Dipyridamole: A potent stimulator of prostacycline (PGI₂) biosynthesis. - Brit. J. Pharmacol. 68 (1980) 71

Boeryd, B., C.Rudenstam: Effect of heparin, plasminogen inhibitor (EACA) and trauma on tumor metastases. Acta path. Microbiol. Scand. 69 (1967) 28

Boeryd, B.: Action of heparin and plasminogen inhibitor EACA on metastatic tumor spread in an isologous in mice. Amer. Ass. Cancer Res. 15 (1974) 99

Boulard, C., J.Fabre, R.Bierme, J.Près, E.Goldberger, G.Delsol: Anémie hémolytique micro- angiopathique et coagulation intravasculaire disséminée au cours des cancers métastatiques. Presse Méd. 79 (1971) 1347

Brade, V.: Komplement. Münchener med. Wschr. Nr. 46 (1979) 1521-1526

Brain, M.C., J.V.Dacie, D.O.B.Hourihane: Microangiopathic haemolytic anemia: The possible role of vascular lesions in pathogenesis. Brit. J. Haematol. 8 (1962) 358

Brodsky, I., J.F.Conroy: The effects of chemotherapy on hemostasis. In: Brodsky, I., S.B.Kahn (eds): Cancer Chemotherapy. Grune and Stratton, New York 1972, Vol 2, 85

Brodsky, I.: Leukemia and the hypercoagulable state. Pathogenic and therapeutic implications. J. Med. 5 (1974) 38

Bourne, H.R.: Modulation of inflammation and immunity by cyclic AMP. Science 18 (1974) 184

Brugarolas, A., E.G.Elias, H.Takita, I.B.Mink, A.Mittelman, J.L.Ambrus: Blood coagulation and fibrinolysis in patients with carcinoma of the lung. J. Med. 4 (1973) 96

Brunner, U.: Die Entstehung lymphogener Metastasen im Ductus thoracicus. Virchows Arch. path. Anat. 333 (1960) 241

Bubenik, J., P.Pperlman, K.Helmstein, G.Morberger: Immune response to urinary bladder tumors in man. Int. J. Cancer 5 (1970) 39

Bücherl, E., J.Koncz: Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der kreislaufartigen Thrombocid-Komponente. Arch.Klin. Chir. 271 (1952) 36

Carpenter, Ch.B., J.P.Merritt: Transplantation. In: Harrison: Principles of Internal Medicine. 8th Ed.

Cavallo, T., R.Sade, J.Folkman, R.S.Cotran: Tumor Angiogenesis: Rapid Induction of endothelial mitosis demonstrated by autordiography. J. Cell Biol. 54 (1972) 408

Cliffon, E.E., D.K.Minde: The effect of hyperlipemia on pulmonary metastases of the Walker 256 carcinosarcoma. Cancer Res. 21 (1961) 1261

Cliffton, E., E.Agostino: Effect of inhibitors of fibrinolytic enzymes on development of pumonary metastases. J. Nat. Cancer Inst. 33 (1964) 753

Coggins, J.H.Jr.: Proposed mechanisms by which autochtonus neoplasms escape immune rejection. Cancer Res. 34 (1974) 2092

Cohan, M., G.Pittman, G.C.Hoffman: Hemolytic anemia, tumor cell emboli and intravascular coagulation. Arch. Path. 93 (1972) 305

Collette, J.M., M.Vigoni: Répercussions lymphatique des thrombphlebitis du membre inférieur. Phlebologie 15 (1962) 155

Coman, D.R.: Adhesiveness and stickiness: Two independent properties of cell surface.- Cancer Res. 21 (1961) 1436

Cooper, P.R., H.Smith: Influence of cell free ascites fluid and adenosine 3,5,-cyclic monophosphate upon cell kinetics of Ehrlichis ascites Ca. Nature 241 (1973) 457

Chu, E.H.Y., J.Stjeruswärd, P.Clifford, G.Klein: Reactivity of human lymphocytes against autochtonus and allogenic normal cells and tumor cells in vitro. J. Nat. Cancer Inst. 39 (1967) 595

Davies, R.P., A.Theologides, B.J.Kennedy: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and non malignant disease. Ann. intern. Med. 71 (1969) 67

Deutsch, E.: Hämorrhagische Diathesen. In: R.Gross, Schölmerich (Herausg.): Lehrbuch der Inn. Med., Schattauer, Stuttgart 1976, S. 189

Dizon, Q.S., S.M.Southam: Abnormal cellular response in skin abrasion in cancer patients. Cancer 16 (1963) 1288

Donovan, A.J.: Reticuloendothelial function in patients with cancer initial observation. Amer. J. Surg. 114 (1976) 230

Dresden, M.H., S.A.Heilman, J.D.Schmidt: Collagenolytic enzymes in human neoplasms. Cancer Res. 32 (1972) 993

Dumont, J., M.Boiron, C.Leduc, L.Fressinand, J.Bernard: Association d'une anémie hémolytique et d'un purpura thrombopenique a un cancer de l'estomac. Presse méd. 73 (1965) 877

Elias, E.G., S.K.Shukla, I.B.Mink: Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma. Cancer 36 (1975) 129

Fiedel, B.A., R.Rent, R.Myhrman, H.Gewurz: Complement activation by interaction of polyanions and polycations. II. Precipitation and Role of IgG, C₁q and C₁NH during Heparin and Protamine induced consumption of complement. Immunology 30 (1976) 161

Fisher, B., E.R.Fisher: Experimental studies of factors influencing hepatic metastases III. Effect of surgical trauma with special reference to liver injury. Ann. Surg. 150 (1959) 731

Fisher, B., E.R.Fisher: The interrelationship of haematogenous and lymphatic tumor cell dissemination. *Surg. Gyn. Obstetr.* 122 (1966) 791

Fisher, B., E.R.Fisher: Trauma and the localization of tumor cells. *Cancer.* 20 (1967) 23

Fisher, E.R., B.Fisher: Experimental studies of factors influencing hepatic metastases. X. Effect of reticulo-endothelial stimulation. *Cancer Res.* 22 (1962) 478

Flidner, T.M., D.Hoezler: Über die Dynamik leukämischer Zellspeicher. In: R.Gross, J.van de Loo (eds.): *Leukämie*. Springer, Berlin 1972

Folkman, J.: Tumor Angiogenesis Factor. *Cancer Res.* 34 (1974) 2109

Fuchs, W.A., A.Rüttimann, M.S.del Buono: Zur Lymphographie bei chronischem sekundären Lymphödemen. *Fortschr. Röntgenstr.* 92 (1960) 608

Fudenberg, H.H.: *Basic and clinical immunology.*- Lange Med.Publ., Los Altos/Ca. 1976

Gaarder, A., J.Johnson, S.Laland: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human platelets. *Nature* 192 (1961) 531

Gans, H.: Fibrinolytic properties of proteases derived from human, dog and rabbit leukocytes. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* 10 (1964) 379-389

Gasic, G., T.Gasic: Removal of sialic acid from the cell coat in tumor cells and vascular endothelium and its effect on metastasis. *Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.).* 48 (1962) 1172

Gasic, G., T.Gasic, C.C.Stewart: Antimetastatic effects associated with platelet reduction. Proc.nat.Acad.Sci. (Wash.) 61 (1968) 46

Gasic, G.J., T.B.Gasic, N.Galanti, T.Johnson, S.Murphy: Platelet tumor cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. Int.J. Cancer 11 (1973) 704

Gasic, G., P.A.G.Koch, B.Hsu, T.Gasic, S.Niewarowski: Thrombogenic activity of mouse and human tumors. Effects on platelets, coagulation and fibrinolysis and possible significance for metastasis. Z. Krebsforschung 86 (1976) 236

Gastpar, H., F.Graeber, A.Herrmann, E.Loebell: Intravitalmikroskopische Beobachtungen von Tumorzellen in der Blutbahn. (16mm Film). Arch.Ohr.-Nas.-Kehlk.Heilk. 178 (1961) 534

Gastpar, H.: Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkung des Heparins. Schattauer Stuttgart 1964

Gastpar, H.: Diskussionsbemerkung.- Thrombos.Diathes. haemorrh., Suppl. 24 (1967) 52

Gastpar, H.: Metastasierung und Blutgerinnung.- Thrombos. Diathes.haemorrh. Suppl. 28 (1968) 119

Gastpar, H.: Stickiness of platelets and tumor cells influenced by drugs. Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 42 (1970) 291

Gastpar, H.: Inhibition of cancer cell stickiness by anticoagulants, fibrinolytic drugs and pyrimido-pyrimidine compounds.- Hemat.Rev. 3 (1972) 1

Gastpar, H.: Heparin.- In: H.P.Kummerle und N.Goosens (Herausg.): Klinik und Therapie der Nebenwirkungen, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973, S.399

Gastpar, H.: Die Hemmung der "Cancer Cell Stickiness" durch Bencyclan-hydrogenfumarat (Fludilat).- Fortschr. Med. 91 (1973) 1322

Gastpar, H.: The inhibition of cancer cell stickiness by the methylxanthine derivative pentoxifylline (BL 191).- Thrombos.Res. 5 (1974) 277

Gastpar, H.: Maligne Geschwülste und Thrombosen. Med. Welt 27(NE) (1976) 1737

Gastpar, H., J.L.Ambrus, L.E.Thurber: Study of platelet aggregation in vivo II. Effect of bencyclane on circulating metastatic tumor cells.- J.Med. 8 (1977) 53

Gastpar, H.: Platelet cancer cell interaction in metastasis formation. A possible approach to metastasis prophylaxis.- J.Med. 8 (1977) 103

Gastpar, H., J.L.Ambrus, C.M.Ambrus: Study of platelet aggregation in vivo VII. Effect of pentoxifylline on circulating tumor cells.- J.Med. 9 (1978) 265

Gastpar, H.: Die Hemmung der Cancer Cell Stickiness, ein Modell zur Prüfung von Thrombocytenaggregationshemmern in vivo. IV. Die Wirkung von Sulfinpyrazon.- Fortschr. Med. 96 (1978) 1823

Gastpar, H., P.Weissgerber: Clinical use of heparin and heparinoids, excluding the treatment of thromboembolism. In: N.H.McDuffie (ed.): Heparin: Structure, cellular functions and clinical applications.- Academic Press, New York 1979, p.347

Gastpar, H.: Der Einfluß von Antikoagulantien und Aggregationshemmer auf die Metastasierung. In: E.Krokowski (Herausg.): Neue Aspekte der Krebsforschung. Thieme, Stuttgart 1979, p.111

Gavosto, F.: An outline of the objectives of the study of leukaemic kinetic. In: R.M.Dutcher, L.Chieco-Bianchi (eds.): Unifying Concepts of Leukemia, Karger, Basel 1973

Gehrmann, G., J.Heck: Mikroangiopathische hämolytische Anämie bei metastasierendem Magenkarzinom. Dtsch.med. Wschr. 96 (1971) 1118

Gericke, D., P.Chandra: Inhibition of tumor growth by nucleotide cyclic 3'5'monophosphates. Hoppe - Seylers Z.physiol.Chem. 350 (1969) 1469

Goldberg, A.R.: Increased protease levels in transformed cells. A casein overlay for detection of plasminogen activator production.- Cell 2 (1974) 95

Goodnight, S.H.jr.: Bleeding and vascular clotting in malignancy. A review. Ann. New York Acad. Sci. 230 (1974) 271

Gordon, S., M.Witul, G.Cohen, P.Williams, H.Gastpar, G.P.Murphy, J.L.Ambrus: Studies on platelet aggregation inhibitors in vivo VIII. Effect of pentoxifylline on spontaneous tumor metastasis.- J.Med. 10 (1979) 435

Gordon, S.G., J.J.Franks, B.Lewis: Cancer procoagulant A. A factor X activating procoagulant from malignant tissue. Thrombos.Res. 6 (1975) 127

Graeff, H., W.Kuhn, U.Bleyl: Verbrauchskoagulopathie und Lysenkoagulopathie bei menschlichen Äquivalenten des Sanarelli-Schwartzmann-Phänomens. Thrombos.Diathes.haemorrh. 17 (1967) 144

Gross, R.: Hämostase und Thrombose. In: H.E.Bock (Herausg.) Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 1972, p.498

Gryglewski, R.J., R.Korbut, A.Ocetkiewica: Generation of prostacyclin by lungs in vivo and its release into the arterial circulation. Nature 273 (1978) 767

Hagmar, B., B.Boeyrd: Effect of heparin, ϵ -aminocaproic acid and protamine on spontaneous metastasis formation from resectable tumors. Path.Europ. 3 (1968) 509

Hagmar, B., B.Boeyrd: Disseminating effect of heparin on experimental tumor metastases. Path.Europ. 4 (1969) 274

Hagmar, B., K.Norby: Evidents of effects of heparin on cell surface influencing experimental metastases. Int. J.Cancer 5 (1970) 72

Hagmar, B.: Cell surface charge and metastasis formation. Acta path.microbiol.scand. 80 (1972) 357

Hait, W.N., B.Weiss: Characteristics of the cycle nucleotide phosphodiesterases of normal and leukemic lymphocytes.- Biochem.Biophys.Acta 497 (1977) 86

Halpern, B.N., G.Biozii, C.Stiffel, D.Mouton: Synthetic function of the reticuloendothelial system and experimental tumors. In: J.H.Heller (ed.): Reticulo- endothelial Structure and Function, Renold Press Co., New York 1960, p.259

Hara, Y., M.Steiner, M.G.Baldini: Platelets as a source of growth-promoting factor(s) for tumor cells.- Cancer Res. 40 (1980) 1212

Hardaway, R.M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. Ann.Surg. 155 (1962) 325

Harrington, J.W.: Defective intravascular hemostatic mechanisms involving platelets. In: P.B.Beeson, V. McDermott (eds.): Textbook of Medicine, Saunders, Philadelphia 1971, p.1600

Hayashi, S., H.Ozawa: Studies on 3,7-dimethyl-(5-oxyhexyl)-xanthine (BL 191). I. Cyclic 3'5'-nucleotide phosphodiesterase (PDE) and the inhibitory effect of BL 191 in rat brain and heart. Chem.Pharm.Bull. 23 (1974) 145

Heidrick, M.L., W.L.Ryan: Cyclic nucleotides on cell growth in vitro. Cancer Res. 30 (1970) 376

Heimbürger, N.: Infektion und Blutgerinnung aus immunologischer Sicht. In: R.Marx., H.A.Thies (Herausg.): Infektion, Blutgerinnung und Hämostase. Schattauer, Stuttgart 1977, p. 78

Heinrich, D.: Immunreaktion mit menschlichen Plättchen. In: H.K.Bredde (Herausg.): Prostaglandine und Plättchenfunktion. Schattauer, Stuttgart 1978, p.3

Hellström, I., K.E.Hellström, G.E.Pierce, A.H.Dill: Demonstration of cell bound and humoral immunity against neuroblastoma cells. Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 60 (1968) 1231

Hidalgo, J., A.H.Fowell, R.J.Ralls: Effect of tissue damage on fibrinogen level. Surg.Gyn.Obstet. 95 (1952) 661

Hiebert, L.M.: Heparin and endothelium.- In: N.M.McDuffie (ed.): Heparin: Structure, cellular functions and clinical applications.- Academic Press, New York 1979, p.289

Hilgard, P.: The role of blood platelets in experimental metastases.- Brit.J.Cancer 28 (1973) 429

Hilgard, P., E.C.Gordon-Smith: Microangiopathic haemolytic anaemia and experimental tumor cell emboli. Brit.J.Haemat. 26 (1974) 651

Hilgard, P., C.G.Schmidt: Endotoxin-induced consumption coagulopathy in tumor bearing rats. 15th Congr.Int.Soc. Hematol.,Jerusalem 1975

Hilgard, P., H.Heller, C.G.Schmidt: The influence of platelet aggregation inhibitors on metastasis formation in mice (3LL).- Z.Krebsforsch. 86 (1976) 243

Hoheisel, H., J.Alemaný, G.Mußnug: Untersuchungen über periphere arterielle Durchblutungsstörungen. 4.Mitt.Über die Gefäßwirksamkeit lokaler Heparin-Injektionen bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Arzneimittel Forsch. 14 (1964) 339

Homans, J., R.M.Zollinger: Experimental thrombophlebitis and lymphatic obstruction of the lower limb. Surgery 18 (1929) 992

Humble, J.G., N.H.W.Jayne, R.J.V.Pulvertast: Biological Interaction between lymphocytes and other cells. Brit. J.Haemat. 2 (1956) 2

Iversen, O.H.: Chalone of the skin. In: G.E.W.Wolstenhome, J.Knight (eds.): Homeostatic regulators. Churchill, London 1969, p.29

Johnson, G.S., R.M.Friedman, I.Pastan: Restoration of several morphological characteristics of normal fibroblasts in sarcoma cells treated with adenosine 3,5-cyclic monophosphate and its derivatives. Proc.nat.Acad.Sci.(Wash.) 68 (1971) 425

Jones, D.S.: The occurrence of fibrin in association with tumors.- Ph.D.Thesis, Univ.of Western Ontario, London/Canada, 1969

Kampschmidt, R.F., H.F.Upchurch: Effect of leukocytic endogenous mediator on plasma fibrinogen and haptoglobin. Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 146 (1974) 904

Kay, A.B., D.S.Pepper, M.R.Ewart: Generation of chemotactic activity for leucocytes by the action of thrombin on human fibrinogen. Nature New Biol. 56 (1973) 243

Keller, R.: Suppression of normal and enhanced tumor growth in rats by agents interacting with cyclic nucleotides. Life Sci. 11 (1972) 485

Khato, J., M.Suzuki, H.Sato: Quantitative study on thromboplastin in various strains of Yoshida ascites hepatoma cells of rat. Gann 65 (1974) 289

Kiricuta, I., C.Todorutio, T.Muresian, R.Risca: Prophylaxis of metastasis formation by unspecific immunologic stimulation associated with heparin therapy. Cancer 31 (1973) 1392

Koike, A.: Mechanisms of blood-borne metastases. Some factors affecting logdment and growth of tumor cells in the lungs. Cancer 17 (1964) 450

Krzywanek, H.J., K.Bredden: Thrombozytenaggregation bei Patienten mit malignen Erkrankungen. In: E.Krokowski (Herausg.): Neue Aspekte der Krebsbekämpfung. Thieme, Stuttgart 1979, p.134

Laki, K., J.A.Gladner, J.E.Folk: Some aspects of the fibrinogen-fibrin transition. *Nature* 187 (1960) 758

Laki, K., S.T.Yancey: Fibrinogen and the tumor problem. In: K.Lakin (ed.): Fibrinogen. Dekker Inc., New York 1968, p.359

Lawrence, E.A., D.E.Bowmann, D.B.Moore: A thromboplastic property of neoplasms. *Surg.Form* 3 (1953) 694

Lee, K.H.: Studies on the mechanism action of salicylate, retardation of wound healing by Aspirin. *J.pharm.Sci.* 57 (1968) 1042

Lee, L.: Reticuloendothelial clearance of circulating fibrin in the pathogenesis of the generalized Shwartzman reaction. *J.exp.Med.* 115 (1962) 1065

Lee, L.: Antigen-antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal cortical necrosis. *J.exp.Med.* 117 (1963) 365

Levine, J., C.L.Conley: Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch, int.Med.* 114 (1964) 497

Lewis, M.G., L.W.Longhridge, T.M.Philips: Immunological studies in nephrotic syndrome associated with external malignant disease. *Lancet* 1971/II, 134

Liotta, L.A., S.Garbisa, K.Tryggvason, P.Robey, J.C.Murray: Interaction of metastatic tumor cells with basement membrane collagen.- In: E.Grundmann (Herausg.): Metastatic tumor growth, G.Fischer, Stuttgart (im Druck)

Lohrman, H.P.: Mikroangiopathische hämolytische Anämie.
Klin.Wschr. 52 (1974) 1143

Ludwig, H.: Antikoagulantien beim fortgeschrittenen
Carcinom. Gynäkologie 7 (1974) 204

Lüscher, E.F., L.Pfueller: Platelet as a target of immuno-
logical reactions.- In: G.de Gaetano, S.Garattini (eds.):
Platelets: A multidisciplinary approach. Raven Press. New
York 1978, S.261

Majno, G., S.M.Shea, Leventhal: Endothelial contractions
induced by histamine type mediators. J.cell. Biol. 42
(1969) 647

Marx, R.: Über thrombophile und hämorrhagische Diathesen
bei Krebs.- Thrombos.Diathes.haemorrh., Suppl. 28 (1968)
102

Marx, R.: Wichtige klinische haematologische Phaenomene bei
Malignomen. In: H.Gastpar (Herausg.): Onkohaemostaseologie.
Schattauer, Stuttgart 1976, S.3

Marx, R.: Antikoagulation und Thrombolytica. In: E.Buch-
born (Herausg.): Therapie der Inneren Krankheiten. Springer,
Berlin 1977

Masotti, G., L.Poggesi, G.Galanti, G.G.Neri Sernerni:
Stimulation of prostacyclin by dipyridamole.- Lancet
1979/I, 1412

Matis, P., J.Scheele: Zur Vasoaktivität der Antikoagu-
lantien. Wien.Klin.Wschr. 65 (1953) 102

Maurer, B.: Methoden zur Bestimmung des Zellzyklus bei
Tumoren.- In: G.Wüst (Herausg.): Aktuelle Probleme der
Therapie maligner Tumoren. Thieme, Stuttgart 1973

Mayer, J.M.: Zur Thrombo-Embolie-Frequenz bei Karzinomen und einigen Hämblastosen. Inaug.Diss., München 1968

Mayr, A.C., H.J.Dick, G.A.Nagel, H.J.Senn: Thrombocytose bei malignen Tumoren. Schweiz med.Wschr. 103 (1973) 1626

Mazzucco, K.: Veränderungen des Kollagen-Kollagenase Systems während der Cancerogenese. Öster.Ärztetg. 29 (1974) 1376

Mikata, A., L.Imai, R.M.O'Neil: Effect of lipemia on implantation of rabbit carcinoma. Exp.mol.Path. 1 (1962) 37

Millar, R.D., A.S.Ketcham: The effect of heparin und warfarin on primary and metastatic tumors. J.Med. 5 (1974) 23

Miller, S.P., J.Sanchez - Aralos, T.Stefanski, L.Zuckerman: Coagulation disorders in cancer. I.Clinical and laboratory study. Cancer 20 (1967) 1452

Mittermayer, C., W.Sandritter: Tumorwachstum. In: O.Käser, V.Fredberg, K.G.Ober, K.Thomsen, S.Zander (Herausg.): Gynäkologie und Geburtshilfe, Bd.III. Thieme, Stuttgart 1968, p.166

Moncada, S., R.Korbut, S.Bunting, J.R.Vance: Prostacyclin is a circulating hormone. - Nature (Lond.) 273 (1978) 768

Moore, S.: Organ damage due to platelet aggregates. In: P.Didisheim (ed.): Platelets, Thrombosis and Inhibitors. Schattauer, Stuttgart 1974, p.59

Mustard, J.F., M.A. Packham, R.L. Kinlough-Rathbone: Enzyme activities on the platelet surface in relation to the action of adenosine diphosphate.- In: Biochemistry and Pharmacology of Platelets. Ciba Foundation Symposium 35, Elsevier, Excerpta Medica, Amsterdam 1975, p.47

Niewiarowsky, S., A.F. Senyi, P. Gilles: Plasmin induced platelet aggregation and platelet reaction. Effects on hemostasis. J.clin. Invest. 52 (1973) 1647

Nordling, S.: Adhesiveness growth behavior and density of cultured cells. Acta path.microbiol.Scand. 70, Suppl. 192 (1967) 199

Nyss, F., H. Studer, I. Staub: Ektopische Hormonbildung. Internist 12 (1971) 215

O'Meara, R.A.Q.: Coagulative properties of cancer.- Irish J.Med.Sci. 394 (1958) 474

O'Meara, R.A.Q., R.D. Thornes: Some properties of cancer coagulative factor. Irish J.Med.Sci. 423 (1961) 106

Opie, E.L.: Intracellular digestion. The enzymes and antienzymes concerned. Physiol.Rev. 2 (1922) 552

Ozaki, T., K. Yoshida, K. Ushijima, H. Hayashi: Studies on the mechanism of invasion in cancer. II. In vivo effects of a factor chemotactic for cancer cells. Int.J.Cancer 7 (1971) 93

Penick, G.D., H.R. Roberts: Intravascular clotting: focal and systemic. Int.Rev.exp.Path. 3 (1964) 269

Peterson, H.I.: Experimental studies on fibrinolysis in growth and spread of tumor. Acta chir.Scand. Suppl. 394 (1968)

Peterson, H.I., S.Larsson, L.Zettergren: Fibrinolysis in bronchogenic carcinoma. *Europ.J.Cancer* 11 (1975) 277

Pfueller, L.S., F.Lüscher: Studies on the mechanisms of the human platelet release reaction induced by immunological stimuli. *J.Immunology* 112 (1974) 517

Pichard, A.L., J.Hanune, J.C.Kaplan: Human brain and platelet cyclic adenosine-3,5-monophosphate phosphodiesterase: Different response to drugs. *Biochim.Biophys. Acta* 279 (1972) 217

Pohl, H.: Die Thrombo-Embolie. Frequenz bei Patienten mit und ohne Karzinom. *Inaug.Diss.Hamburg* 1962

Poole, A.R.: Tumor lysosomal enzymes and invasive growth. In: J.T.Dingle (ed.): *Lysosomes in Biology and Pathology*. Vol.III, North Holland publishing Co., Amsterdam 1973

Pribilla, W.: Tumoranämien. *Schweiz.med.Wschr.* 101 (1971) 461

Propp, R.: Microangiopathic hemolytic anemia and thrombocytopenia in disseminated breast cancer. Erythrocyte and platelet kinetics before and after steroid associated remission. *Clin.Res.* 14 (1966) 324

Rasche, H., M.Dietrich: Hemostatic abnormalities associated with malignant disease. *Europ.J.Cancer* 13 (1977) 1053

Rebuck, J.W., J.H.Crowley: A method of studying leukocytic function in vivo. *Acad.Science* 59 (1955) 757

Reddi, P.K., S.M.Constantinides: Partial suppression of tumor production by dibutyryl cyclic AMP and theophylline.- *Nature* 238 (1972) 286

Regelson, W.: The antimitotic activity of polyanions.
J.Med. 5 (1974) 50

Reich, E.: Tumor associated fibrinolysis. Fed.Proc.
32 (1973) 2174

Reich, E.: Secretion of enzymes by neoplastic cells and macrophages.-In: Proteinase Inhibitors, Bayer Symposium, Vol.V, Springer, Berlin 1974, p.621

Rent, R., R.Myhrman, B.A.Fiedel, H.Gewurz: Potentiation of C₁esterase inhibitor activity by heparin. Clin. exp.Immunology 23 (1976) 264

Richards,V.: The wayward cell. In: L.Reis (ed.): Cancer, its origin, nature and treatment. University of California Press, Berkeley 1972, p.237

Rifkin, D.B., J.N.Loeb, G.Moore, E.Reich: Properties of plasminogen activators formed by neoplastic human cell cultures. J.exp.Med. 139 (1974) 1317

Robinson, R.P., E.Hoppe: The development of blood-borne metastases. The effect of local trauma and ischemia. Arch.Surg. 85 (1962) 720

Róka, L.: Infektion und Blutgerinnung aus biochemischer Sicht. In: R.Marx., A.H.Thies (Herausg.): Infektion, Blutgerinnung und Hämostase. Schattauer, Stuttgart 1977, p.45

Rozenberg, M.C., C.M.Walker: The effects of pyrimidine compounds on the potentiation of adenosine inhibition of aggregation, on adenosine phosphorylation and phosphodiesterase activity of platelets. Brit.J.Haemat. 42 (1973) 409

Ruddy, S., I.Gigli, F.Austen: The complement system of man. *New Eng.J.Med.* 287 (1972) 489,545,642

Rudenstam, C.M.: Experimental studies on trauma and metastases formation. *Acta.chir.scand.*, Suppl. 391 (1968)

Ryan, J.J., A.S.Ketcham, H.Wexler: Warfarin therapy as an adjunct to the surgical treatment of malignant tumors in mice. *Cancer.Res.* 29 (1969) 2191

Ryan, W.L., M.L.Heidrick: Inhibition of cell growth by 3,5,-monophosphate. *Science* 162 (1968) 1484

Ryan, W.L., M.L.Heidrick: Role of cyclic nucleotides in cancer. In: P.P.Greengard, G.A.Robinson (eds.): *Advances in cyclic nucleotide research*. Vol.IV. Ravens Press, New York 1974, p.81

Salzman, E.W., H.Weisenberger: Role of cyclic AMP in platelet function. *Adv.cycl.Nucl.Res.* 1 (1972) 231

Scherer, R., M.El Fattah, G.Ruhenstroh-Bauer: Some applications of quantitative two dimensional immunoelectrophoresis in the study of system acute phase reaction. In: P.A.Willoughby, J.P.Girond, G.P.Velo (eds.): *Persepectives in inflammation. Future trends and developments*, 1977

Scherer, R., G.Ruhenstroh-Bauer: Hemmung des Carrageenan induzierten entzündlichen Rattenpfotenödems durch systematische Applikation von Rattenfibrinogen und Fibrinopeptiden. *Blut* 36 (1978) 327

Schmid, E., F.Scheiffarth, S.Witte, W.Roschinsky: Zur spasmolytischen Wirkung von Heparin und Thrombozid. *Arzneimittel.Forsch.* 8 (1958) 246

Schmid, M.B.: Die Verbreitungswege der Karzinome und die Beziehungen generalisierter Sarkome zu den leukämischen Neubildungen, Fischer, Jena 1903

Schmidt, W., R.Ebring, K.Haverman: Effect of elastase-like and chymotrypsin-like neutral proteases from human granulocytes on isolated clotting factors. Thrombos.Res. 6 (1975) 315

Schneider, W.: Regulation of energy metabolism in human blood platelets by cyclic AMP.- In: M.G.Baldini, S.Ebbe (eds.): Platelets: Production, function, transfusion and storage.- Grune and Stratton, New York 1974

Schumann, J.: Der Einfluß von Bencyclan-hydrogenfumarat (Fludilat) auf die Haftfähigkeit von Tumorzellen in vivo und in vitro. In: H.Gastpar (Hrsg.): Onkohämostaseologie.Schattauer,Stuttgart 1976,S.143

Sheppard, J.R.: Cyclic AMP and cellular proliferation. In: W.Braun, L.Lichtenstein, C.Parker (eds.): Cyclic AMP, cell growth and immune response". Springer, New York 1973

Shimamoto, T.: Contraction of endothelial cells in thrombogenesis. In: P.Didisheim (ed.): Platelets, thrombosis and inhibitors. Schattauer, Stuttgart 1974, p.3

Siegenthaler,W.: Klinische Syndrome mit Hyperaldosteronismus unter besonderer Berücksichtigung pathogenetischer Gesichtspunkte.- Schweiz.Med.Wschr. 93 (1963) 1803

Silvis, S.E., N.Turkbaz, A.Doschenholmen: Thrombocytosis in patients with lung cancer. J.Amer.med.Ass. 211 (1970) 1852

Sjögren,H.O., I.Hellström, S.C.Bansal, G.A.Warner, K.E. Hellström: Int.J.Cancer 9 (1972) 274

- Slawikowski, G.J.M.: Tumor development in adrenalectomized rats given inoculations of aged tumors after surgical stress. *Cancer Res.* 20 (1960) 316
- Slichter, S.J., L.A.Harker: Hemostasis in malignancy. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 230 (1974) 271
- Steel, G.G., L.F.Lamerton: The growth rate of human tumours. *Brit.J.Cancer* 20 (1966) 74
- Steel, G.G.: Cytokinesis of neoplasia. In: J.F.Holland (ed.) *Cancer Medicine*, Vol.III, Lea and Febriger, Philadelphia 1973
- Stevenovich, V.: Effect of 3,7-dimethyl-1-(5-oxohexyl) xanthine and 1-hexyl- 3,7-dimethyl xanthine on cyclic AMP phosphodiesterase on the human umbilical cord vessel. *Res.Com.Chem.Path.Pharm.* 2 (1973) 655
- Storti, E., F.Vaccari, G.Scardovi: Die vasomotorische Wirkung von Heparin bei normalen und an Raynaud'scher Krankheit leidender Patienten. *Experientia (Basel)* 10 (1955) 225
- Stossel, T.P.: Phagocytosis. *N.Engl.J.Med.* 290 (1974) 719
- Sträuli, P.: Intravascular clotting and cancer localization.- *Thrombos.Diathes.haemorrh., Suppl.* 20 (1966) 147
- Sträuli, P.: Morphologische Aspekte der Onkohämostaseologie. Gerinnungsvorgänge und Tumorausbreitung.- In: H.Gastpar (Hrsg.): *Onkohämostaseologie*, Schattauer, Stuttgart 1976, S.35

Sträuli, P.: Neoplasien. In: W.Siegenthaler (Hrsg.):
Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart 1976

Strauch, L., A.Keiditsch: Die Aktivität kollagenolytischer
Enzyme in Invasionenzonen von Tumoren. In: E.Kaiser (Hrsg.):
Fortschritte der klinischen Chemie; Enzyme und Hormone.
Verlag der Wiener med.Akad., Wien 1972

Studer, H., J.J.Staub, F.Wyss: Klinische und metabolische
Fernwirkung maligner Tumoren. Schweiz.med.Wschr. 101
(1971) 446

Suemasu, K., S.Ishikawa: Inhibition effect of heparin
and dextran sulfate on experimental metastases. Gann 61
(1970) 125

Swanberg, L.: Thromboplastic activity of human ovarian
tumors. Thrombos.Res. 6 (1975) 307

Sylvén, B.: Some factors relating to the invasiveness
and destructiveness of solid malignant tumors.- In:
P.Denoix (ed.): Mechanisms of invasion in cancer. Sprin-
ger, Berlin 1967

Sylvén, B.: Biochemical factors accompanying growth and
invasion.- In: R.W.Wissler, T.L.Dao, S.Wood jr.(eds.):
Endogenous factors influencing host-tumor balance.
University Press, Chicago 1967

Taylor, H.E., C.F.A.Culling: Cytopathic effect of sensi-
tized spleen cells on fibroblasts. The protective effect
of heparin. Lab.Invest. 15 (1966) 1960

Thies, H.A.: Frequenz und Ätiologie der Venenthrombose
bei Karzinompatienten. Phlebologie 3 (1964) 146

Thornes, R.D., D.W.Edlow, S.Wood jr.: Inhibition of locomotion of cancer cells in vivo by anticoagulant therapy. I.Effects of sodium warfarin on V_2 -cancer cells, granulocytes, lymphocytes and macrophages. John Hopk.Hosp.Med.J. 123 (1968) 305

Trosseau, A.: Phlegmasia alba dolens. In: Clinique médicale de l'Hôtel Dieux de Paris. Ballière, Paris 1865, S.654

Unghvary, L, K.Farkas, M.Hovanyi, F.Farkas: Über die Wirkung des Heparins auf das Gesamtkatecholaminniveau des Vollblutes und deren Wertung. Z.Rheumaforsch. 23 (1964) 204

Wachsman, J.R. J.L.Biedler: Fibrinolytic activity associated with human neuroblastoma cells. Exp.Cell Res. 86 (1974) 264

Wagner, H.P., F.Burgener: Cell division and disseminated neoplastic disease in man: A review. In: F.Saegesser, J.Pettaval (eds.): Surgical Oncology. Huber, Bern 1970

Walsh, P.N.: The role of platelets in the contact phase of blood coagulation. Brit.J.Haemat. 22 (1972) 237

Warren, B.A.: In vivo and electron microscopic study of vessels in haemangiopericytoma of hamster. Angiol.J. 1968,, 230

Warren, B.A.: The ultrastructure of platelet pseudopodia and the adhesion of homologous platelets to tumor cells. Brit.J.exp.Path. 51 (1970) 570

Warren, B.A., O.Vales: The adhesion of thromboplastic tumor emboli to vessel walls in vivo. Brit.J.exp.Path. 53 (1972) 301

Warren, B.A.: Tumor metastasis and thrombosis. Thrombos. Diathes.haemorrh.(Stuttg.) Suppl. 59 (1974) 139

Waterbury, L.S., J.W.Hampton: Hypercoagulability with malignancy. Angiology 18 (1967) 197

Wecksler, B.B., R.L.Nachman: Complement chemotactic factor generated by platelets. Fed.Proc. 32 (1973) 873

Weithmann, K.K.: Mode of action of pentoxifylline (Tren-tal 400).- XII. World Congr.Angiology, Athens 1980 (Abstr.)

Wessler, S.: Clinical implications of heparin.- Adv. exp.Med.Biol. 52 (1975) 309

Wilkins, D.J.: Interaction of charged colloids with the RES. Adv.exp.Med.Biol. 1 (1967) 25

Winkelstein, J.A.: Opsonins: Their function, identity and clinical significance. J.Pediatr. 82 (1973) 747

Winterstein, A.: Pharmakologie und Toxikologie der Anti-koagulantien.- Thrombos.Diathes.haemorrh. Suppl. 2 (1960) 18

Wood, S.,jr., E.D.Holyoke, J.H.Yardley: An experimental study of the influence of adrenal steroids, growth hormone and anticoagulants on pulmonary metastasis formation in mice. Proc.Amer.Ass.Cancer Res. 2 (1956) 157

Wood, S.,jr.: Pathogenesis of metastasis formation observed in vivo in the rabbit ear chamber. Arch.Path. 66 (1958) 550, and 16mm motion picture film 1958

Wood, S., jr., E.D.Holyoke, J.H.Yardley: Mechanism of metastasis production by blood-borne cancer cells. Proc. 4th Can.Cancer Conf., Academic Press, New York 1961, S.167

Wood, S. jr.: Experimental studies of the dissemination of ascitic V₂-carcinoma cells in the rabbit, with special reference to fibrinogen and fibrinolytic agents. Bull. Swiss Acad.Sci. 20 (1964) 92

Wood, S., jr.: Mechanisms of establishment of tumor metastases. In: H.W.Joachim (ed.): Pathology Annual, Appleton Century Grofts, New York 1971 , p.281

Wood, S., jr., P.Hilgard: Aspirin and tumor metastasis.- Lancet 1972/II, 1416

Woodruff, M.F., J.L.Boak: Inhibitory effect of injection of cornynebacterium parvum on the growth of tumour transplants in isogenic hosts. Brit.J.Cancer 22 (1966) 345

Yancey, S.T., K.Laki: Transglutaminase and tumor growth. Ann.N.Y.Acad.Sci. 202 (1972) 238

Zeidman, I.: The fate of circulating tumor cells. I. Passage of cells through capillaries. Cancer Res. 21 (1961) 38

Zeidman, I.: The fate of circulating tumor cells. II. A mechanism of cortison action in increasing metastases. Cancer Res. 22 (1962) 501

Zeidman, I., J.Fiedler: Effect of irradiation on experimental metastases via lymph and blood stream. J.Med. 1 (1970) 9

Zurier, R.B., N.Tynant, G.Weissman: Pharmacological regulation of lysosomal enzyme release from human leucocytes. Fed.Proc. 32 (1973) 744

L E B E N S L A U F

- 1951 Am 18. Juli wurde ich als Sohn des Dr. med.
Rudolph Weissgerber und seiner Ehefrau
Margarete, geb. Huwald, in Goslar/Harz
geboren.
- 1969 Abschluss meiner Schulausbildung an der
Manhasset High School, Manhasset, Long Island,
New York, USA.
- 1969 - 1972 Nach Besuch des Schiller College, Boenningheim,
BRD, und des American College in Paris,
Frankreich, Verleihung des Associate of Arts
Degree durch das American College in Paris.
- 1972 - 1974 Studium verschiedener Fächer der Naturwissen-
schaften an der Ludwig-Maximilians-Universität,
München.
- 1974-1980 Humanmedizin-Studium an der Ludwig-Maximilians-
Universität, München.
Praktisches Jahr und Staatsexamen.
- 1980 Fellowship in klinischer Pharmakologie an der
Medical University of South Carolina, Charleston,
South Carolina, USA.

